Über den Einfluss der Placentarhormone auf die fetale Uterusschleimhaut

Sigrid Heller

1962

AUS DER I. FRAUENKLINIK UND HEBAMMENSCHULE
DER UNIVERSITÄT MÜNCHEN
Direktor: Prof. Dr. W. Bickenbach

Über den Einfluss der Placentarhormone auf die fetale Uterusschleimhaut

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und
einer Hohen Medizinischen Fakultät der
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
Sigrid Heller
aus Königsberg/Pr.

München 1962

A. Schubert, München 5, Cornelliusstraße 21 · Telefon 221777

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Priv. Doz. Dr. R. KAISER
Mitberichterstatter: Prof. Dr. W. BICKENBACH
Dekan: Prof. Dr. A. HERRMANN

Tag der mündlichen Prüfung: 23. 10. 1962

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

MEINEN ELTERN

IN DANKBARKEIT GEWIDMET

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
I.	Allgemeiner Teil	7
	1) Die Sexualhormone im mütterlichen und fetalen Organismus während der Gravidität	7
	a) Östrogene	7
	b) Progesteron	9
	c) Choriongonadotropin	12
	2) Das Verhalten der Sexualhormone im Organismus der Wöchnerin und des Neugeborenen	13
	a) Östrogene	13
	b) Progesteron	13
	c) Choriongonadotropin	14
	3) Das fetale Endometrium und die Fetale Endocervix während der einzelnen Schwangerschaftsmonate	14
	4) Das Endometrium und die Endocervix in der Neugeborenenzeit	15
II.	Methodik	16
III.	Spezieller Teil	16
	1) Untersuchungen über den Einfluss der Placentarhormone auf das fetale Endometrium und die fetale Endocervix	16
	2) Untersuchungen über das Verhalten des Endometrium und der Endocervix beim Neugeborenen	26
IV.	Diskussion	30
V.	Zusammenfassung	32
VI.	Literaturnachweis	49

I. ALLGEMEINER TEIL

DIE SEXUALHORMONE IM MÜTTERLICHEN UND FETALEN ORGANISMUS WÄHREND DER GRAVIDITÄT

Östrogene

Während des intrauterinen Lebens treten Placentarhormone in den Organismus des Fetus über. ROSA und PHILIPP stellten für die Östrogene fest, dass diese weder aus den fetalen Ovarien stammen können, da diese keine Theka interna und keine Granulosazellen aufweisen, noch aus den fetalen Nebennieren.

Schon 1904 vertrat HALBAN in Wien die Auffassung von der Placenta als endokrinem Organ. Die Hormone werden im Chorionepithel gebildet; die Placenta übernimmt innerhalb der ersten drei Schwangerschaftsmonate die Funktion der mütterlichen Ovarien vollständig.

Die Hypothese erscheint am wahrscheinlichsten, nach der die Östrogene von der Placenta zunächst in das mütterliche Blut sezerniert werden und dann die Placenta passieren, um in den fetalen Kreislauf zu gelangen. Ein absoluter Beweis für diese Anschauung liegt allerdings noch nicht vor; gewiss ist nur der extra-fetale Ursprung der im fetalen Blut kreisenden Östrogene. An der Durchlässigkeit der Placenta für die Östrogene besteht aber kein Zweifel, was BICKENBACH für alle lipoidlöslichen Hormone hervorhebt. Die Passage an Androgenen durch die Placenta zeigen z.B. die Maskulinisierungserscheinungen an weiblichen Neugeborenen, deren Mütter in der Schwangerschaft Hormone mit androgener Wirkung erhielten (ZANDER u.a.).

Nach PHILIPP sollte man nicht von einer besonderen "Permeabilität der Placenta" für die Hormone sprechen. Die Hormone der Placenta gehen nach seiner Meinung sowohl in den mütterlichen als auch in den kindlichen Kreislauf hinein. Beide Kreisläufe sind am Ende der Schwangerschaft nur durch einen dünnen Plasmafilm getrennt, wodurch der hohe Östrogengehalt des fetalen Organismus, besonders die hohe Konzentration in der fetalen Leber, ohne weiteres erklärt werden könnte.

Eine Östrogenproduktion erfolgt schon vom Anfang der Schwangerschaft an in zunächst geringen, aber dann ansteigenden Mengen (DICZFALUSY) im Syncytium der Placenta (PHILIPP). Beweisend dafür ist das Verhalten der Östrogene in Placenta, Blut und Harn im Verlauf der Schwangerschaft und unmittelbar nach der Geburt (Abb. 1 u. 4, Tab. 1).

Die drei natürlichen Östrogene: Östron, 17-ß-Östradiol und Östriol befinden sich in der Placenta vorwiegend in freier Form. Wie gross die Östrogenmengen sind, die die Placenta in den verschiedenen Stadien der Schwangerschaft enthält, ist nicht genau bekannt (ZANDER). Nach DORFMANN bildet die reife Placenta ungefähr das 100-fache der Östrogenmenge, die vom weiblichen Organismus mit etwa 250 γ

täglich zum Zeitpunkt der Konzeption produziert wird KAISER errechnete auf Grund von Ausscheidungsuntersuchungen ca. 25 mg Östradiol/Östron und 50-200 mg Östriol Tagesproduktion am Ende der Gravidität.

Neben der Placenta kommt als Produktionsstätte der Östrogene nach PHILIPP noch die Nebennierenrinde der Mutter in Betracht. Es ist jedoch kaum abzugrenzen, inwieweit sie an der Östrogenbildung beteiligt ist, sicher nur in geringem Umfang. Die Nebennierenrinde des Feten spielt als Quelle sicher keine wesentliche Rolle.

Über die Östrogenbildung im Corpus luteum der Schwangerschaft sind bisher keine Einzelheiten bekannt (ZANDER).

Genaue Angaben über das Verhalten der Östrogene im Blut schwangerer Frauen werden in der Literatur nicht aufgeführt. RAKOFF fand folgende Östrogenmengen in 100 ccm Serum:

TABELLE 1

Östrogenwerte im Serum (nach RAKOFF)

Wochen nach der letzten Menstruation	2	4	8	12	16	20	24	28	32	36	40
Serum-Östrogene in I.E./100 ml	30	40	60	80	125	165	250	330	400	500	600

Wahrscheinlich kommt vorwiegend Östriol im Blut vor; unmittelbar nach der Geburt kann man Östriol auch noch nachweisen (ZANDER).

Im Harn kommen die Östrogene vorwiegend in der konjugierten Form als wasserlösliche Glucuronat- oder Sulfatester vor. Nach BROWN ist die Ausscheidung von Östron und Östradiol am Ende der Schwangerschaft etwa 100 mal höher als Kurz vor Beginn der Schwangerschaft, die Östriolausscheidung sogar 1000 mal höher. Ob die Östrogenausscheidung kurz vor Ausstossung der Placenta wieder abnimmt, ist unsicher. Eine Tendenz dazu liegt 1-2 Tage vor der Ausstossung der Placenta vor (ZANDER). KAISER stellte fest, dass weder die Ausscheidung des Pregnandiols noch die der Östrogenfraktionen vor der Geburt einheitliche Veränderungen zeigen. Er fand folgende Ausscheidungswerte im 24 h-Urin während der Schwangerschaft:

Östradiol	2. Monat	15 γ/24 Std.-Urin
	10. Monat	850 γ/24 Std.-Urin
Östron	2. Monat	30 γ/24 Std.-Urin
	10. Monat	1800 γ/24 Std.-Urin
Östriol	2. Monat	57 γ/24 Std.-Urin
	10. Monat	28000 γ/24 Std.-Urin

Die Östrogenmengen, die in der ersten und zweiten Hälfte des 10. Monats ausgeschieden werden, stimmen fast überein (KAISER). Die Werte für den 3. bis 9. Monat sind aus der Abb. 1 zu ersehen.

ROSA gibt zur Zeit der Geburt eine Östrogenkonzentration von 750 I.E./kg für das Fruchtwasser, vom Geschlecht des Feten unabhängig, von ca. 15 000 I.E./kg für das Serum und von 15 000 I.E./kg für den Urin des Feten an.

Östrogene findet man in sehr hohen Konzentrationen in der fetalen Leber (ZANDER); sie kommen in Form von Östron und Östriol, letzteres vorwiegend in konjugierter Form, in höherer Konzentration vor als in der entsprechenden Placenta (DICZFALUSY). Die Möglichkeit, dass der Stoffwechsel der Placentahormone im fetalen Organismus anders als im mütterlichen verläuft, ist gegeben. Evtl. stellt die Leber eine Art Entgiftungsorgan für das grosse Hormonangebot dar (ZANDER). +)

Progesteron

Das Corpus luteum graviditatis ist nach ZANDER wahrscheinlich nur in den ersten Tagen und Wochen der Schwangerschaft massgeblich an der Progesteronbildung beteiligt. Danach kann es u.U. entfernt werden, ohne dass man zusätzlich Progesteron oder Östrogene zur Erhaltung der Schwangerschaft zuführen müsste. Die Progesteronbildung in der Placenta erfolgt nach ZANDER und v. MÜNSTERMANN ebenfalls im Syncytium. Alle bisher untersuchten Placenten enthalten schon ab dem 2. Schwangerschaftsmonat Progesteron. Während der Schwangerschaft steigt dann der Progesterongehalt der Placenta fortlaufend an und erreicht einen Wert von durchschnittlich 700 γ in einer reifen Placenta (Abb. 2 u. Tab. 2).

TABELLE 2

Der Progesterongehalt in Placenten

Progesterongesamtmenge in einer Placenta in γ	20	50	80	150	250	350	480	680	720
Schwangerschaftsmonat	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Die Progesteronproduktion der Placenta beträgt am Ende der Schwangerschaft auf Grund von Pregnandiolausscheidungsuntersuchungen pro Tag ungefähr 250 mg (KAISER).

Die Placenta enthält insgesamt 3 Verbindungen mit gestagener Aktivität: Progesteron, Δ^4-Pregnen-3-on-20α-ol und Δ^4-Pregnen-3-on-20ß-ol. Das durchschnittliche quantitative Verhältnis von Progesteron zu den beiden Pregnenolon-Isomeren, von denen vorwiegend die α-isomere Verbindung in der Placenta enthal-

+) sämtliche Abbildungen siehe Anhang.

ten ist, beträgt im Placentagewebe etwa 6 : 1. Progesteron ist also nicht das einzige natürliche Gestagen (ZANDER). Die Wirksamkeit der beiden neben Progesteron vorkommenden Substanzen ist relativ gering (ZANDER, FORBES, NEHER und DESAULLES).

Die Progesteronmengen, die am Ende der Schwangerschaft an den mütterlichen Organismus abgegeben werden, betragen 190-280 mg pro 24 Std. (ZANDER). Sie lassen sich berechnen aus den Progesteronkonzentrationen in den von der Placenta abführenden Blutwegen.

Im peripheren mütterlichen Blut ist die Progesteronkonzentration niedriger als in den Placentargefässen, was u.a. als ein Beweis für die Progesteronproduktion in der Placenta gilt (Abb. 3).

Im Verlaufe der Schwangerschaft nimmt der Titer im Armvenenblut zu; er beträgt zu Beginn der zweiten Hälfte 0,142 γ Progesteron in 1 ccm Plasma (ZANDER). Die Werte für das Uterusvenenblut sind folgende:

3. Monat	kein Progesteron,
jedenfalls weniger als	0,1 γ/ccm Vollblut
5. Monat	0,14 γ/ccm Vollblut
10. Monat	0,26 γ/ccm Vollblut

HOOKER und FORBES fanden biologisch mit einem nicht ganz spezifischen Test demgegenüber 4 γ Progesteron/ccm, und HOFFMANN u. UHDE 0,025 γ/ccm Serum. Die Werte differieren also zu den chemisch nachgewiesenen. Die Tabelle 3 nach HOFFMANN und LAM gibt Progesteronwerte im Schwangernblut, biologisch getestet, während der einzelnen Monate an.

TABELLE 3

Progesteronwerte im Blut in der Gravidität

Progesteronwerte in γ/ccm Blut	4	5	6	6,8	7	7	8	8,5	8,5	8-9
Monate	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10

Ein Teil des im mütterlichen Organismus befindlichen Progesterons wird an das mütterliche Fettgewebe abgegeben und dort gespeichert (KAUFMANN und ZANDER). Der Verlauf der Pregnandiolausscheidung im Harn gravider Frauen gibt Hinweise über die Grösse der Progesteronproduktion der Placenta und über die hormonalen Verhältnisse während der Schwangerschaft, soweit sie das Progesteron betreffen. Durch die Pregnandiolausscheidung wird allerdings nur ein Bruchteil des im Organismus gebildeten Progesterons erfasst. Die Werte betragen im 2. Monat durchschnittlich 6,5 mg/24 Std.-Harn; sie zeigen damit einen 6-7 fachen Anstieg (Abb. 1) (KAISER).

Interessant ist in diesem Zusammenhang das Verhältnis von ausgeschiedenen Gesamtöstrogenen zu ausgeschiedenem Pregnandiol (s. auch Abb. 4): es beträgt zu Beginn des 2. Monats 1 : 80, im 5. Monat 1 : 4 und im 10. Monat 1 : 1,2, wobei der starke Anstieg der Östrogenfraktion hauptsächlich durch das Östriol bedingt ist (KAISER), das nach Untersuchungen von DICZFALUSY und LINDKVIST einen Anteil von 58 % am Gesamtöstrogengehalt der Placenta hat. Progesteron weist also in der Schwangerschaft eine geringere Konzentrationserhöhung auf als die Östrogene.

Das Fruchtwasser enthält in allen untersuchten Fällen vom 2. bis zum 10. Monat in geringen Mengen Progesteron. Die Konzentration je ccm Fruchtwasser schwankt während der ganzen Schwangerschaft zwischen 0,01 γ und 0,5 γ. Die durchschnittliche Konzentration beträgt 0,14 γ Progesteron/ccm Fruchtwasser (ZANDER und v. MÜNSTERMANN). Der Progesterongehalt des Nabelschnurblutes dagegen ist sehr hoch. Auf Grund von chemischen Analysen wurde festgestellt, dass es 0,4 - 0,53 γ Progesteron/ccm Serum enthält (PEARLMAN u. THOMAS, ZANDER u. v. MÜNSTERMANN). HOFFMANN und UHDE fanden mit Hilfe von biologischen Tests 0,125 γ/ccm Serum. Dabei beobachteten sie, dass das vom Fetus zurückfliessende Blut den gleichen Gehalt an Progesteron zeigt wie das zufliessende Blut. Dieser Befund steht im Gegensatz zu den Verhältnissen im mütterlichen Blut, das einen Progesteronabfall vom Uterusvenenblut zum peripheren Venenblut im Verhältnis 1 : 4 bis 1 : 6 zeigt (HOFFMANN und UHDE, ZANDER und v. MÜNSTERMANN).

Die Progesteronmengen, die in den fetalen Organismus gelangen, betragen ca. 74 mg/24 Std. (ZANDER). In nur sehr geringen Mengen konnte Progesteron in der fetalen Leber nachgewiesen werden; in den fetalen Nieren, Gehirn und Thymus wurde kein Progesteron gefunden. Das Progesteron der fetalen Leber stammt vom direkten Zustrom aus dem Nabelvenenblut (ZANDER).

Nach ZANDER ist die Annahme, dass Progesteron für die Frucht irgendeine biologische Bedeutung hat, unberechtigt. Möglicherweise passiert das Progesteron den Fetus und gelangt dann wieder in den mütterlichen Organismus, um hier seine Wirkung zu entfalten.

Der Fetus selber beteiligt sich an der Progesteronproduktion durch seine Nebennierenrinde, was HOFFMANN und UHDE beobachteten. Nach ihren Angaben enthält die NNR von ausgetragenen und unter der Geburt verstorbenen Feten eine Progesteronmenge, die etwa 80 % des Progesterongehaltes eines Corpus luteum in Blüte erreicht. Rein rechnerisch bezogen auf die gleiche Gewichtseinheit würde also beim Fetus -wenn man sein geringes Körpergewicht berücksichtigt- die Progesteronbildung durch die NNR z. Z. der Geburt 12-16 fach höher sein als in der Corpus-luteum-Phase der Frau (HOFFMANN und UHDE). Der Fetus hätte also zur Zeit seiner Geburt allein von Seiten der NNR den höchsten bekannten Progesteronspiegel. Dabei besteht die geringste Progesteroninaktivierung, was ja deutlich aus den Ver-

hältnissen von zu- und abfliessendem Nabelschnurblut spricht (HOFFMANN und UHDE).

Choriongonadotropin

Auf Grund experimenteller Untersuchungen erkannte PHILIPP 1929 die placentare Herkunft der gonadotropen Hormone, die man schon vorher in grossen Mengen im Harn von schwangeren Frauen und in der Placenta gefunden hatte. Nachweisbar wird HCG im mütterlichen Harn mit der Implantation des Eies, also am 9.-11. Tage nach der Befruchtung.

Wie gross die Menge an HCG ist, die in der Placenta produziert wird, lässt sich nicht bestimmen; aber man hat versucht zu messen, wieviel HCG je 1 g Placentagewebe vorhanden ist (s. Abb. 5).

Die Konzentrationskurven von HCG in der Placenta, Serum und Harn zeigen während der Schwangerschaft einen gleichartigen Verlauf: es kommt zu einem Anstieg im ersten Drittel der Schwangerschaft, die Höchstwerte werden im 2.-3. Monat erreicht, danach erfolgt ein steiler Abfall der Konzentration. Bis zur Geburt bleiben die Werte dann niedrig.

Zunächst beträgt die HCG-Konzentration in der Placenta ca. 20 I.E./g Placentagewebe; dann werden zwischen dem 2. und 3. Monat Werte von über 600 I.E. erreicht nnd schliesslich sinkt die Konzentration im 4. Monat wieder auf ca. 25 I.E. ab, um dann bis zur Geburt konstant zu bleiben.

Die HCG-Konzentration im mütterlichen Blut macht zu Beginn der Gravidität etwa 25 γ/ccm Serum, im 3. Monat etwa 600 g/ccm Serum und vom 4.-10. Monat etwa 50 γ/ccm Serum aus.

Die HCG-Ausscheidungswerte im Urin liegen im 2. Monat bei 25 000 I.E./24 Std.-Harn, zwischen dem 2. und 3. Monat bei ca. 450 000 I.E./24 Std.-Harn und vom 4.-10. Monat bei ca. 50 000 I.E./24 Std.-Harn (s. Abb. 5).

Zusammenfassend kann gesagt werden, dass grosse Mengen HCG von der Placenta gebildet werden und in den mütterlichen Organismus gelangen. Das gefundene choriongonadotrope Hormon hat vor allem eine ICSH- und eine LT-Wirkung. Die FSH-Aktivität ist minimal. Der charakteristische Konzentrationsverlauf von HCG ist sehr wahrscheinlich im wesentlichen durch Veränderungen der Produktion bedingt. Bildung, Verbrauch und Ausscheidung sind in der zweiten Hälfte der Schwangerschaft ziemlich gleichbleibend.

In der Hypophyse von schwangeren Frauen ist kein Gonadotropin nachweisbar.

Das HCG geht auf die Frucht über (PHILIPP). In grosser Menge ist es im Fruchtwasser des jungen Eies vorhanden, dagegen in geringer Menge im Frucht-

wasser, Organismus und Harn des reifen Feten zu finden, was wieder dem Verlauf der Konzentrationswerte in Placenta und mütterlichem Organismus entsprechen würde. Im Harn von Feten zur Zeit der Geburt konnte kein HCG nachgewiesen werden (ROSA). In der reifen Frucht ist also die Konzentration niedrig. Das fetale Gewebe soll etwa 1/10 - 1/20 der HCG-Menge des mütterlichen Gewebes enthalten (BRUNER).

In der Abb. 6 ist zusammengefasst die Ausscheidung der Östrogene, des Pregnandiols und des HCG wiedergegeben.

DAS VERHALTEN DER SEXUALHORMONE IM ORGANISMUS DER WÖCHNERIN UND DES NEUGEBORENEN

Östrogene

In der post-partum-Periode werden die placentaren Östrogene bei der Wöchnerin noch 10-14 Tage nach der Entbindung ausgeschieden. Die Östriolausscheidung nimmt nach der Placentaausstossung langsamer ab als die Östron- und Östradiolausscheidung. Östriol wird in den ersten 10 Tagen in einer Menge von 30 γ - 40 γ/24 Std. ausgeschieden, zwischen dem 10. und 20. Tage liegt die Ausscheidung zwischen 30 γ und 8 γ/24 Std.-Harn, dann beträgt sie bis zur nächsten Menstruation zwischen 5 γ und 8 γ/24 Std.-Harn (ZANDER).

Vom Neugeborenen werden die Östrogene durch Harn und Meconium rasch ausgeschieden und sind im allgemeinen nach dem 6.-10. Tag höchstens noch in sehr geringen Mengen vorhanden (PHILIPP). Die Ausscheidung erfolgt fast nur in Form von Östriol und zeigt für die einzelnen Tage folgende Werte:

TABELLE 4

Konzentration von Östrogenen im Harn von Neugeborenen (ZANDER)

Harn (vom Neugeborenen)	Östron	Östradiol-17	Östriol
24- 48 Std.	4,0 γ/kg	0,7 γ/kg	7292,0 γ/kg
48- 72 Std.	0,9 γ/kg	0,0 γ/kg	3330,0 γ/kg
72- 96 Std.	0,0 γ/kg	0,0 γ/kg	595,0 γ/kg
96-120 Std.	0,0 γ/kg	0,0 γ/kg	70,0 γ/kg

Progesteron

Die Pregnandiolausscheidung zeigt bei der Wöchnerin folgenden Verlauf: am 1. Tag post partum ist die Ausscheidung fast ebenso gross wie vor der Geburt, am 2. Tag dagegen beträgt sie nur noch zwischen 10 mg und 25 mg/24 Std.-Harn, am 3. Tag zwischen 4 mg und 12 mg/24 Std.-Harn, am 4. Tag fällt sie weiter

ab und am 5.-6. Tag kann kein Pregnandiol mehr nachgewiesen werden (KAISER, NAPP).

Eine Pregnandiolausscheidung kann man im Harn von Feten am Ende der Zeit und von Neugeborenen nicht feststellen, dagegen verhältnismässig hohe Progesteronmengen (PHILIPP, HOFFMANN, ZANDER). Diese Ergebnisse sprechen also dafür, dass zumindest um die Zeit der Geburt der Progesteronstoffwechsel im kindlichen Organismus anders verläuft als beim Erwachsenen. Wahrscheinlich ist der kindliche Organismus noch gar nicht fähig, Progesteron in Pregnandiol umzuwandeln (ZANDER).

Die Progesteronausscheidung im Neugeborenenharn (PHILIPP, HOFFMANN und UHDE) bleibt nach anfänglich steilem Abfall noch bis über den 10. Tag, allerdings in sehr kleinen Mengen nachweisbar (s. Abb. 29). Sie beträgt unmittelbar nach der Geburt 4 γ/die, am 1. Tag post partum 3,5 γ/die, am 2. Tag 3 γ/die, am 4. Tag ca. 2 γ/die, am 6. Tag 1,5 γ/die, am 8. Tag ca. 1 γ/die und am 10. Tag weniger als 1 γ/die. Die anhaltende Ausscheidung spricht für eine geringe Progesteroninaktivierung im Neugeborenenorganismus, evtl. auch für die noch kurzfristig fortbestehende endogene Bildung an Progesteron in der Neugeborenennebennierenrinde.

Choriongonadotropine

Die Eliminierung des HCG von 25 γ/24 Std.-Harn auf den Nullwert geht bei der Wöchnerin meistens noch rascher vor sich als die Östrogen- und Pregnandiolausscheidung. Im Neugeborenenharn konnte nach ROSA kein HCG nachgewiesen werden.

DAS FETALE ENDOMETRIUM UND DIE FETALE ENDOCERVIX WÄHREND DER EINZELNEN SCHWANGERSCHAFTSMONATE

Über die Wirkung der Sexualhormone auf das fetale Endometrium liegen nur wenige konkrete Untersuchungen vor. Nach PHILIPP lässt die Mucosa des Corpus uteri jede Ansprechbarkeit auf einen hormonellen Reiz vermissen, es sollen sich weder Zeichen einer Proliferations- noch einer Sekretionsphase finden. Es sei nur ein einreihiges Oberflächenepithel ohne Drüsenentwicklung vorhanden. ROSA dagegen kommt auf Grund seiner systematischen Untersuchungen am fetalen Endometrium zu einem anderen Ergebnis. Danach befindet sich das fetale Endometrium bis zu 4 1/2 Monaten Schwangerschaft noch in einem Ruhezustand. Von diesem Zeitpunkt an beginnt jedoch ein östrogener Einfluss an der Schleimhaut sichtbar zu werden. Im 5. Monat setzt eine typisch östrogene Phase ein, die sich bis zu 7 1/2 Monaten des intrauterinen Lebens erstreckt. So beobachtet ROSA nach 5 Monaten zum ersten Male die Bildung von drüsigen Anlagen, nach 5 1/2 Monaten die

Umwandlung des kubischen in zylindrisches Epithel und die Entwicklung von gradlinigen Drüsen. Im 6. Monat findet er eine Hyperämie in der untersten Schicht der Tunica propria und eine leichte Stimulation der Drüsengründe; im 7. Monat schliesslich beginnt eine merokrine Sekretion. Bis zum 8. Monat wird die Tunica propria lockerer, und die Drüsen erreichen ihre maximale Grösse.

Die fetale Cervixschleimhaut weist das erste Zeichen einer östrogenen Stimulation im 7. Monat der Schwangerschaft auf; es besteht in der Bildung von Drüsen, die nach 7 1/2 Monaten eine beginnende Sekretion zeigen. Drüsenbildung und Schleimproduktion nehmen im Laufe des 8. Monats unter dem wachsenden Einfluss der Östrogene beständig zu, so dass nach dem 9. Monat der Drüsenkörper der Cervix sehr stark entwickelt und die Sekretion angewachsen ist (ROSA, PHILIPP, FLUHMANN, REUSS). Diese Vorgänge an der Cervixschleimhaut werden von allen Autoren auf den starken Östrogeneinfluss zurückgeführt; es besteht kein Zeichen einer Stimulation durch Progesteron in Analogie zu den Vorgängen bei der geschlechtsreifen Frau.

Vom 8. Schwangerschaftsmonat an wird die Wirkung des Progesterons am fetalen Endometrium sichtbar. Während dieser Periode enthalten die fetalen Ovarien grosse Graafsche Follikel mit histologisch funktionierenden Thekae internae (ROSA). Da die fetalen Ovarien keine Gelbkörper enthalten, kommen sie als Bildungsstätte des Progesterons aber praktisch nicht in Frage. Der Einfluss des Progesterons auf das fetale Endometrium äussert sich nach ROSA folgendermassen: Die Tunica propria wird nach 8 Monaten locker und ödematös aufgequollen, die Drüsen beginnen sich zu schlängeln und zeigen eine deutliche apokrine Sekretion und basale Glykogeneinschlüsse. Diese Phänomene nehmen im Laufe des 8. und 9. Monats immer mehr zu, um zur Zeit der Geburt ihren Höhepunkt zu erreichen.

Über die Bedeutung des Choriongonadotropins für den fetalen Organismus ist wenig bekannt. Nach Ansicht von ROSA kann es die fetale Hypophyse gegen Ende der Schwangerschaft zur Produktion von FSH anregen und dadurch gelegentlich an den fetalen Ovarien eine typische Follikelreifung herbeiführen. Auch NEUMANN beobachtete dieses Heranreifen von Follikeln im fetalen Ovarium. Eine nennenswerte Auswirkung dieser Vorgänge auf das fetale Endometrium und die fetale Endocervix ist jedoch bei der grossen Produktion an Placentahormonen unwahrscheinlich.

DAS ENDOMETRIUM UND DIE ENDOCERVIX IN DER NEUGEBORENENZEIT

Infolge des Abbruchs der extrafetalen Östrogen- und Progesteronzufuhr nach der Geburt und der langsamen Erschöpfung der fetalen Progesteronproduktion in der NNR kommt es am fetalen Endometrium bald zu einer progressiven Involution. Nach den Beobachtungen von ROSA und REUSS kann man gelegentlich am ödematös gequollenen und hyperämisierten Endometrium des Neugeborenen subepitheliale Blu-

tungen und sogar mikroskopische Blutungen in das Cavum beobachten. Sie sind auf das plötzliche Sistieren der starken hormonalen Stimulation zurückzuführen (PHILIPP). Die Zeichen der Involution bestehen bei Neugeborenen, die wenigstens eine Woche gelebt haben in einem Dünner- und Dichterwerden der gesamten Schleimhaut, einem Rückgang der Vaskularisation des Stromas, einem Geringerwerden der Drüsenzahl und einem Sistieren der Sekretion.

An der Endocervix kommt es ebenfalls innerhalb weniger Tage zur Rückbildung des stark entwickelten Drüsenkörpers (FLUHMANN) und zur Abstossung des überschüssigen Epithels, die unter Umständen Blutungen aus der Cervix auslösen kann (PHILIPP, ZANDER und ROSA).

II. METHODIK

Die histologischen Präparate wurden von Uteri angefertigt, die von totgeborenen und lebendgeborenen Feten vom 5. bis 10. Monat und von Kindern stammen, die noch bis 11 Monate nach der Geburt gelebt haben.

Nach einer Formalinfixierung der Uteri, deren Anzahl 36 betrug, erfolgte die Einbettung in Paraffin, je nach Grösse im Ganzen oder in einzelnen Teilen.

Die 7 µ dicken Schnitte wurden mit der PAS-Reaktion nach HOTCHKISS gefärbt und mit Hämatoxilin nachgefärbt; diese Färbung gilt als Nachweis für Polysaccharide.

Die Untersuchungsergebnisse stützten sich bei einer grossen Anzahl der U auf die Befunde mehrerer Schnitte von ein und demselben Organ.

III. SPEZIELLER TEIL

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DEN EINFLUSS DER PLACENTARHORMONE AUF DAS FETALE ENDOMETRIUM UND DIE FETALE ENDOCERVIX

5 Monate

Tschorn, Totgeburt: Das Endometrium zeigt vereinzelt Drüsenbildungen. Die Kerne des zylindrischen Drüsenepithels stehen mehrreihig. Glykogeneinschlüsse sind nicht nachweisbar, nur die Basalmembran reagiert PAS-positiv. Das kubische Oberflächenepithel besitzt rundliche Kern, die sehr voluminös sind. Helle, grosse Kerne findet man in dem dichten Stroma. Es ist keine Vaskularisation vorhanden (s. Abb. 7).

Im Gegensatz zum Endometrium finden sich in der Endocervix zahlreiche tubulöse, etwas verzweigte Drüsen. Ihr Epithel ist am Drüsengrund zylindrisch mit

grossen, hellen, mehrreihig angeordneten Kernen, am Drüsenhals dagegen kubisch. Die Drüsen zeigen noch keine Sekretion. Die Tunica propria bietet ein ähnliches Bild wie die des Endometriums, zeigt allerdings Vaskularisation (s. Abb. 8).

Epikrise

Nach 5 Monaten Schwangerschaft kann man am fetalen Endometrium vereinzelte und in der Endocervix zahlreiche Drüsenbildungen mit vorwiegend zylindrischem Epithel feststellen.

6 Monate

Cyllok, Totgeburt: Man findet vereinzelt Corpusdrüsen, die von einem zylindrischen Epithel ausgekleidet sind. Die Tunica propria ist weiterhin dicht und besteht aus aneinandergedrängten, schmalen, dunklen Kernen. Vaskularisation kann nicht festgestellt werden (s. Abb. 9).

An der Cervixschleimhaut sieht man reichlich Drüsen mit schmalem, langen, oft etwas gezackten Lumen. Das auskleidende Epithel ist am Drüsengrunde zylindrisch und hat grosse, längliche Kerne. Das kubische Oberflächenepithel zeigt runde, helle Kerne. Die Tunica propria der Cervix gleicht der des Corpus, sie ist aber in allen Schichten vaskularisiert. PAS-positive Substanzen können nicht nachgewiesen werden.

Kohhofer, Totgeburt: Das Endometrium ist dicht und dick, es besitzt einzelne gradlinige Drüsen, die ein kubisches bis zylindrisches Epithel haben mit auffallend grossen, runden Kernen von aufgelockerter Struktur. Das Oberflächenepithel des Corpus bleibt kubisch mit runden Kernen. Die Zellen der Tunica propria liegen dicht an dicht; in den tieferen Lagen zeigt sie einige wenige Gefässe von kleinem Durchmesser.

Epikrise

Nach 6 Monaten besitzt das Endometrium vereinzelte und die Endocervix zahlreiche Drüsen. Man findet weder eine Drüsensekretion, noch kann man Glykogen im Epithel nachweisen. Das Endometrium zeigt in den tiefen Lagen beginnende Vaskularisation.

6 1/2 Monate

903/59, lebensunfähige Frühgeburt, Lebensdauer 1 3/4 Std.: Im Endometrium sind einzelne Drüseneinstülpungen vorhanden. Die gradlinigen Drüsen haben ein weites Lumen mit papillären Ausbuchtungen. Das Drüsenepithel hat zentral gelegene, voluminöse, helle Kerne. Es zeigt sich eine beginnende Sekretion. Die Tunica propria ist etwas lockerer als bisher, ihre Kerne liegen nicht mehr so dicht und sind voluminöser. Gefässe kann man vor allem in den unteren Lagen finden, sie sind von etwas grösserem Durchmesser als im vorhergehenden Präparat und mit Blut gefüllt.

Epikrise

Nach 6 1/2 Monaten findet man an den gradlinigen Drüsen eine beginnende Sekretion und eine Auflockerung der Tunica propria.

7 Monate

0 68/60, Totgeburt: Die Corpusdrüsen bleiben vereinzelt. Sie sind gradlinig, ihr Epithel ist am Drüsengrunde zylindrisch und gegen den Drüsenhals zu flacher; es hat grosse, aufgelockerte Kerne und zeigt eine schwache Sekretion. Die Basalmembran und die Oberfläche des Epithels reagieren PAS-positiv. Das zylindrische Oberflächenepithel des Corpus hat ovale, mehrreihige Kerne und basale Vakuolen. Die Tunica propria ist hier noch dick und dicht, zeigt aufgelockerte Kerne und vereinzelte Blutgefässe.

Die Endocervix weist zahlreiche Drüsen auf. Sie haben ein kurzes, gezacktes Lumen, horizontalen oder absteigenden Verlauf und ein hohes Zylinderepithel. Die Kerne sind oval und hell, und die Basalmembran reagiert PAS-positiv. Das Epithel zeigt eine schwache Sekretion und vereinzelt basale Vakuolen. Im Drüsenlumen finden wir Sekretionsprodukte. Das Oberflächenepithel ist kubisch bis zylindrisch, sonst aber wie das Drüsenepithel beschaffen. In der dichten Tunica propria findet man einige Blutgefässe (s. Abb. 10).

Wöhs, Totgeburt: Das Epithel der gradlinigen Corpusdrüsen besteht am Drüsengrunde aus grossen, zylindrischen Zellen und am Drüsenhals aus kubischen Zellen. Es zeigt vereinzelt basale Vakuolen und mediane, voluminöse Kerne. Die Tunica propria ist sehr dicht mit dunklen, schmalen Kernen, ist jedoch in den basalen Anteilen vaskularisiert.

Epikrise

Nach 7 Monaten Schwangerschaft findet man sowohl im Epithel des Endometrium als auch im Epithel der Endocervix zum ersten Male basale Vakuolen. Die Cervixdrüsen beginnen zu sezernieren und es zeigen sich Sekretionsprodukte im Drüsenlumen.

7 1/2 Monate

Sch 173/60, Totgeburt: Die vereinzelten Corpusdrüsen sind geschlängelt und am Grunde etwas verzweigt. Am Grunde findet sich ein höheres Zylinderepithel als am Ausführungsgang mit grossen, länglichen, mehrreihigen Kernen. Es zeigt basale Vakuolen und ist der Sitz einer merokrinen Sekretion. PAS-positive Substanzen können im Drüsenlumen nachgewiesen werden, die Basalmembran und die Oberfläche reagieren ebenfalls PAS-positiv. Das kubische Oberflächenepithel hat ovale bis runde, meist einreihig stehende Kerne. Stellenweise kann man basale Vakuolen finden. Die Tunica propria ist dick und besonders in der isthmusnahen Region etwas lockerer, wo sie auch eine Vaskularisation aufweist. In der Isthmusschleimhaut findet man tubulöse Drüsen und im Cavum PAS-positive Substanzen.

In der Cervix sind die Drüsen nicht so zahlreich wie bisher. Sie haben ein kurzes, schmales, etwas verzweigtes Lumen, das von einem flachen, stellenweise PAS-positiven Zylinderepithel ausgekleidet ist. Am Ausführungsgang wird das Epithel flacher und weist im Protoplasma keine PAS-positiven Substanzen mehr auf. Die Cervixdrüsen zeigen eine Sekretion in Form von kleinen Tröpfchen am oberen Zellpol. Auffallend ist, dass die Portio ganz von vaginalem Epithel überzogen ist. Die Tunica propria, die gering vaskularisiert ist, gleicht der des Corpus.

0 177/60, Totgeburt: Es sind nur ganz vereinzelte Cervixdrüsen zu finden, die ein kurzes, gering verzweigtes Lumen und ein kubisches bis zylindrisches Epithel haben. Die ovalen Kerne stehen median, die Basalmembran reagiert PAS-positiv. Die Drüsen zeigen keine Sekretion.

Epikrise

Nach 7 1/2 Monaten beginnen die Corpusdrüsen, die ein zylindrisches Epithel besitzen, sich zu schlängeln, und man findet Sekretionsprodukte im Drüsenlumen. Das Oberflächenepithel ist kubisch. Das Drüsenepithel der Cervix reagiert zum ersten Male PAS-positiv und zeigt eine deutliche Sekretion.

8 Monate

Sch 818/59, unreife Frühgeburt, Lebenszeit: einige Std.: In der Corpusschleimhaut sind nur wenige Drüsen zu finden. Das zylindrische Epithel wird gegen den Drüsenhals zu flacher. Es hat längliche, mehrreihig gelagerte Kerne und zeigt eine leichte Sekretion. Das kubische Oberflächenepithel, das gegen den Fundus hin etwas höher wird, hat runde Kerne von aufgelockerter Struktur, die oft die ganze Zelle ausfüllen. Es ist der Ort einer leichten Sekretion. Die lockere Tunica propria zeigt in der obersten Schicht einzelne mit Blut gefüllte Gefässe.

Die Cervixdrüsen sezernieren stärker als die Corpusdrüsen. Das zylindrische Drüsenepithel wird im scheidennahen Teil der Cervix sehr hoch und reagiert stark PAS-positiv. Es hat grosse, helle, rundliche bis ovale Kerne, die mehrreihig angeordnet sind und unter denen sich zahlreiche Vakuolen befinden. Die Portio ist von Scheidenepithel überzogen.

52/60, Totgeburt, Anencephalus: In der Endocervix findet man sehr verzweigte Drüsen mit hohem, zylindrischen Epithel, das am Drüsengrund höher ist als am Drüsenhals. Die kleinen, dunklen Zellkerne stehen basal. Im scheidennahen Teil ist das Drüsenepithel wieder stark PAS-positiv.

103/60, Totgeburt: Das Endometrium weist vereinzelt Drüsen auf, die ein verzweigtes und etwas gewundenes Lumen und ein hohes, zylindrisches Epithel besitzen. Die rundlichen bis ovalen Kerne stehen meist apikal und man findet basale Vakuolen. Die Sekretion ist sehr deutlich; eine geringe Absonderung von PAS-positiven Substanzen in das Drüsenlumen ist erfolgt (s. Abb. 11). Das Ober-

flächenepithel zeigt leicht PAS-positive Reaktion und eine schwach PAS-positive Basalmembran. Es ist kubisch mit dunklen Kernen und sezerniert schwach. Gegen die Cervix zu wird das Epithel höher, und die Kerne werden grösser und aufgelockerter. Die Tunica propria des Endometrium macht einen ausgesprochen lockeren und ödematös gequollenen Eindruck.

Cervixdrüsen sind nicht sehr zahlreich vorhanden. Ihr sägeblattartig gezacktes und verzweigtes Lumen zeigt sowohl im Grund als am Drüsenhals hohes Zylinderepithel. Es sezerniert deutlich und reagiert stark PAS-positiv. Das Oberflächenepithel ist gleichartig beschaffen, nur etwas niedriger, und es sezerniert weniger. Die Tunica propria ist etwas dichter als die des Endometrium und zeigt geringe Vaskularisation.

Sch 7/60, unreife Frühgeburt, Lebenszeit: 1 1/2 Std.: Die Drüsen im Endometrium sind nicht sehr zahlreich, dagegen gewundener als bisher und am Grunde verzweigt. Sie haben ein flach zylindrisches Epithel, dessen Niveau einheitlicher ist als in den vorhergehenden Präparaten, d.h. am Drüsengrunde niedriger. Die rundlichen und aufgelockerten Kerne stehen mehrreihig. Man findet keine PAS-positiven Substanzen im Endometrium und eine nur schwache Drüsensekretion. Auch das flache Oberflächenepithel zeigt keine Sekretion und keine basale Vakuolen. In der lockeren Tunica propria findet man einige Gefässe.

Die Cervixdrüsen sind zahlreicher als die Corpusdrüsen und sezernieren stärker, besonders die Drüsen des scheidennahen Teiles der Cervix, deren zylindrisches Epithel besonders hoch ist. Die voluminösen, ovalen Kerne des Drüsenepithels stehen mehrreihig. In den scheidennahen Drüsen sehen sie klein und hyperchrom aus. PAS-positive Reaktion finden wir nur in der Nähe der Vagina. Die Portio und der untere Teil des Cervicalkanals sind vollständig von Plattenepithel überzogen. Die Tunica propria weist in ihrer obersten Schicht einige Gefässe auf.

S 553/59, unreife Frühgeburt, Lebenszeit 5 1/2 Std.: Es sind einige gradlinige Corpusdrüsen vorhanden, die ein zylindrisches Epithel mit einem Niveauunterschied zwischen Drüsengrund und Drüsenhals aufweisen. Das Drüsenepithel zeigt eine leichte apikale Sekretion und unter den grossen Kernen stellenweise Vakuolen. Die Zellkerne des Oberflächenepithels sind ebenfalls sehr gross und rund und füllen das Innere der kubischen Zellen vollständig aus. Eine Sekretion des Oberflächenepithels kann nicht eindeutig festgestellt werden. PAS-positiv reagiert alleine die Basalmembran. Die Tunica propria ist dicht und nur wenig vaskularisiert. In einigen Drüsenlumina der Corpusdrüsen findet man Erythrozyten.

Auch die Endocervix weist nicht sehr viele Drüsenbildungen auf. Die Drüsen sind kurz, etwas verzweigt und haben ein gezacktes Lumen, das von einem sezernierenden, zylindrischen Epithel ausgekleidet ist und in dem sich stellenweise Erythrozyten befinden. Die Kerne des Epithels sind gross, oval und hyperchrom; das Zytoplasma reagiert PAS-positiv. Diese Reaktion nimmt scheidenwärts zu, wo

wir auch PAS-positive Substanzen im Drüsenlumen finden. Auch in diesem Präparat kann man im scheidennahen Teil der Endocervix eine Medianstellung der Zellkerne beobachten. Die Portio ist wieder ganz von Plattenepithel überzogen. Die Tunica propria zeigt nur geringe Vaskularisation.

Epikrise

Nach 8 Monaten finden wir im Endometrium eine Sekretion des Oberflächenepithels und eine leicht PAS-positive Reaktion. Die Tunica propria ist teilweise sehr locker und ödematös gequollen. Die Windungen der Corpusdrüsen nimmt zu, ebenso die basalen Vakuolen im Endometrium und Endocervix. Es kommt zu einer stärkeren Verzweigung der Cervixdrüsen und zu einer Vermehrung ihrer Sekretion besonders im scheidennahen Teil. Die PAS-Reaktion wird ausgeprägter und das Zylinderepithel scheidenwärts höher.

8 1/2 Monate

Wagner, Totgeburt: Man findet zahlreiche, etwas gewundene Corpusdrüsen. Sie sind von einem zylindrischen Epithel ausgekleidet, das am Drüsengrunde höher ist als am Drüsenhals und das Kerne von aufgelockerter Struktur besitzt. Die Drüsen sezernieren nur schwach, das Epithel weist vereinzelt basale Vakuolen auf. Das Oberflächenepithel ist niedriger als bisher mit runden, voluminösen Kernen. Die Vaskularisation der Tunica propria hat besonder in den oberen Schichten zugenommen. Man beobachtet das Auftreten von Spiralarterien. Der Zellverband ist aufgelockert (s. Abb. 12).

In der Endocervix sieht man viele Drüsen, deren Epithel wie das der Corpusdrüsen beschaffen ist, z. T. sogar flacher. Die Kerne stehen zentral, das Protoplasma reagiert schwach PAS-positiv und man findet nur wenig PAS-positive Substanzen im Drüsenlumen. Die Tunica propria ist sehr viel spärlicher vaskularisiert als im Corpus.

61/60, Totgeburt: Das Endometrium weist nur wenige Drüsen mit hohem Epithel auf. Das kubische bis zylindrische Oberflächenepithel hat runde bis ovale, hyperchrome Kerne, die mehrreihig stehen. Seine Basalmembran reagiert PAS-positiv und streckenweise findet man reichlich basale Vakuolen und eine schwache Sekretion. Im Uteruscavum kann man eine grosse Anzahl von Erythrozyten beobachten. Die Vaskularisation der Tunica propria ist sehr viel geringer als im vorangehenden Präparat.

Auch die Cervixdrüsen sind nur gering an Zahl.

89/60, Totgeburt: Das Endometrium zeigt einige Drüseneinstülpungen mit kurzem, teilweise sägeblattartig gezackten Lumen, das von einem hohen Zylinderepithel ausgekleidet ist. Die Kerne stehen mehrreihig, sind rund bis oval und von lockerer Struktur. Man findet eine leichte apokrine Sekretion und am Drüsengrunde basale Vakuolen. Nur die Basalmembran reagiert PAS-positiv. Das

Oberflächenepithel sezerniert nicht, es ist kubisch bis zylindrisch mit sehr grossen Kernen, die das Zellinnere ausfüllen und unter denen man teilweise Vakuolen findet. Auch hier ist die Basalmembran PAS-positiv. Die lockere Tunica propria zeigt besonders in den oberflächlichen Schichten deutliche Vaskularisation.

Die Endocervix weist wieder zahlreiche Drüsen mit schmalem, stellenweise gezackten und am Grunde verzweigten Lumen auf. Das Drüsenepithel ist hoch zylindrisch, am Grund höher als am Drüsenhals, und sein Zytoplasma reagiert streckenweise, besonders am Grund, PAS positiv. Die Zellkerne stehen medianapikal, sind rund bis oval und sehr hell. Wir finden eine deutliche apikale Sekretion und basale Vakuolen. Das Drüsenepithel nimmt scheidenwärts wieder an Höhe zu, die Stärke der Sekretion ebenfalls. In diesem Gebiet finden wir auch eine sehr starke PAS-Reaktion. Ausserdem sind die Zellkerne hier sehr klein, hyperchrom und basal stehend. Die Grenze zwischen Zylinder- und Plattenepithel befindet sich in dem untersten Abschnitt des Cervicalkanals; die Portio ist also von Plattenepithel überzogen. Die Tunica propria gleicht der des Corpus, zeigt aber nur sehr wenige Gefässe.

Seitz, Totgeburt: Man findet kurze, weitlumige Corpusdrüsen, die eine stärkere Sekretion von PAS-positiven Substanzen aufweisen. Das Drüsenepithel ist zylindrisch mit PAS-positiv reagierendem Zytoplasma; seine Kerne palisadenförmig angeordnet und mittel- bzw. im Drüsengrund basalständig. Sie sind sehr dunkel und rund bis oval. Im Drüsenlumen haben sich reichlich Sekretionsprodukte angesammelt. Das Oberflächenepithel des Endometriums ist etwas flacher als das Drüsenepithel und hat grössere, mehrreihig stehende Kerne. Auch das Isthmusgebiet zeigt einige kurze Drüseneinstülpungen, deren Aufbau sich eigentlich nur durch die vielreihig angeordneten, runden Kerne von den Corpusdrüsen unterscheiden. Die Tunica propria ist locker und besonders in den tiefen Schichten ödematös aufgequollen. Die hypertrophierten Zellkerne haben eine lockere Struktur. Eine Vaskularisation kann nicht deutlich festgestellt werden (s. Abb. 13).

Die Cervix zeigt im ganzen eine stark PAS-positive Reaktion. Die zahlreichen, weitverzweigten Drüsen sind zu Haufen angeordnet und von einem zylindrischen Epithel ausgekleidet, das gleiche Höhe aufweist. Die Kerne stehen mehrreihig, im übrigen entspricht ihre Stellung der im Corpusdrüsenepithel. Eine Sekretion ist vorhanden. Die PAS-positive Reaktion des Zytoplasmas nimmt scheidenwärts zu, ebenso die Höhe des Epithels. Die Tunica propria der Endocervix ist viel lockerer als die des Endometrium, hat helle grosse Kerne mit einem klaren Caryoplasma. Man findet Gefässe, in den unteren Cervixabschnitten sogar reichlich (s. Abb. 14).

Epikrise:

Nach 8 1/2 Monaten beobachtet man eine sehr aufgelockerte Tunica propria, deren Vaskularisation besonders im Endometrium in den obersten Schichten deutlich

zugenommen hat. Es sind Spiralarterien vorhanden. Die Corpusdrüsen haben ein gezacktes bzw. spiraliges Lumen; die Zellkerne werden vor allem am Drüsengrund basalständig. Die Sekretion ist stellenweise angewachsen und in den Lumina befinden sich manchmal reichlich Sekretionsprodukte. Die Cervixdrüsen sind zuweilen stärker verzweigt und zu Haufen angeordnet. Ihre Sekretion hat nicht zugenommen.

9 Monate

104/60, Totgeburt: Im Endometrium sind reichlich Drüsen mit einem weiten, gewundenen, am Grunde verzweigten Lumen. Das Drüsenepithel, das sezerniert, ist hoch zylindrisch mit klarem Zytoplasma, ovalen, hellen Kernen und basalen Vakuolen. Das kubische Oberflächenepithel zeigt eine leicht PAS-positive Reaktion, die gegen die Cervix hin zunimmt. Die Kerne sind von unterschiedlicher Färbung, oval, medianstehend und palisadenförmig angeordnet. Stellenweise finden sich basale Vakuolen. Im cervixnahen Gebiet nimmt die Höhe des Oberflächenepithels zu. Die Tunica propria ist ausgesprochen locker und aufgequollen, Vaskularisation ist nur im cervixnahen Gebiet feststellbar.

Die Cervixschleimhaut zeigt schmallumige, am Grunde verzweigte Drüsen, die durch spornartige Ausstülpungen der Tunica propria in das Drüsenlumen ein gezacktes Aussehen erhalten. Das am Drüsenhals zylindrische Epithel hat median stehende, sehr dunkle Kerne mit PAS-positivem Zytoplasma. Am Drüsengrund stehen die Kerne basal und das Epithel ist sehr viel höher. Die Tunica propria ist nur im unteren Cervixabschnitt sehr locker, die Vaskularisation dagegen durchgehend reichlich.

Sch 98/60, unreife Frühgeburt, Lebenszeit: 1 Tag: Das Endometrium zeigt viele weitlumige Corpusdrüsen, die am Grund, wo das Epithel höher ist, eine leichte Sekretion aufweisen. Man findet vereinzelt PAS-positive Sekretionsprodukte in den Drüsenlumina. Das Oberflächenepithel ist kubisch mit voluminösen Kernen und PAS-positiver Basalmembran. Die lockere Tunica propria hat hypertrophierte Kerne, isthmuswärts werden die Kerne dunkler und dichter. Man kann keine bemerkenswerte Vaskularisation beobachten.

In der Cervix ist das Epithel, besonders am Drüsengrunde, höher als im Corpus. Die Kerne stehen median-basal, und die Drüsen zeigen apokrine Sekretion.

43/60, unreife Frühgeburt, Lebenszeit: 1 Tag: Geradlinige und am Grunde manchmal verzweigte Corpusdrüsen sind vereinzelt vorhanden. Sie werden von zylindrischem Epithel ausgekleidet, dessen grosse, aufgelockerte Kerne meist basal stehen. Das Zytoplasma ist klar und hat vereinzelt basale Vakuolen. Es besteht eine nur stellenweise vorhandene Sekretion von PAS-positiven Substanzen ins Drüsenlumen. Die Drüsen des Isthmus gleichen den Corpusdrüsen, nur reagiert ihr Epithel PAS-positiv und die Kernstellung ist median. Die gleichen Unterschiede kann man auch am Oberflächenepithel feststellen. Es ist kubisch bis zylindrisch mit runden, hyperchromen Kernen und PAS-positiver Basalmem-

bran. Es sezerniert PAS-positive Substanzen in das Cavum. Die dichte und nicht mehr dicke Tunica propria besitzt teilweise noch helle und voluminöse, teilweise schon schmale und dunkle Kerne. In der Tiefe finden wir eine geringe Vaskularisation.

Auch in der Endocervix sind die Drüsen nicht sehr zahlreich. Sie haben ein zylindrisches, PAS-positives Epithel und sind am Grunde stark verzweigt. Die ovalen Kerne von aufgelockerter Struktur stehen median. Man findet eine apokrine Drüsensekretion. Das Oberflächenepithel gleicht dem Drüsenepithel und sezerniert ebenfalls. In Scheidennähe stehen die Kerne basal und die Sekretion nimmt deutlich zu. Die Portio ist ganz von Cervixepithel überzogen. Die Tunica propria wirkt dicker und lockerer als im Corpus, und die Vaskularisation in Scheidennähe reichlicher.

Epikrise

Nach 9 Monaten sind noch zahlreich weitlumige, am Grunde verzweigte Drüsen in Corpus und Cervix vorhanden. Die PAS-anfärbbare Sekretion hat zugenommen. Das Drüsenepithel in Corpus und Cervix und das Oberflächenepithel in der Cervix haben zylindrische, das Oberflächenepithel im Corpus dagegen kubische Form. Die Tunica propria ist meistens noch sehr locker und dick und reichlich vaskularisiert.

9 1/2 Monate

O 638/59, Totgeburt: Im Endometrium finden wir stark gewundene Drüsen mit zylindrischem Epithel, ausgedehnten basalen Vakuolen und einer starken Sekretion. Das Oberflächenepithel ist kubisch. Das lockere Stroma zeigt PAS-positive Reaktion (s. Abb. 15)

Die Cervixdrüsen sind zahlreich und sehr verzweigt mit hohem zylindrischen Epithel und stark PAS-positiv reagierendem Cytoplasma. Man beobachtet ausgeprägte sekretorische Tätigkeit und Sekretionsprodukte im Drüsenlumen (s. Abb. 16).

933/59, Totgeburt: Das schwach sezernierende Oberflächenepithel des Endometrium hat ein flach zylindrisches und cervixwärts ein höheres Aussehen. Das Drüsenepithel dagegen ist durchgehend hoch zylindrisch, hat klares Protoplasma, basale Vakuolen und helle, voluminöse median-apikal stehende Kerne. Die Oberfläche des Epithels reagiert PAS-positiv, es besteht eine schwache, apokrine Sekretion. Die dicke Tunica propria zeigt, viele z. T. mit Blut gefüllte Gefässe. Die Zellen besitzen rundlich-ovale, grosse, helle Kerne.

Die Endocervix hat am Grunde verzweigte Drüsen, die stark sezernieren und eine unterschiedlich starke PAS-Reaktion aufweisen. Das Drüsenepithel hat an Höhe abgenommen und besitzt helle, voluminöse Kerne, die meist median stehen. Im Drüsenlumen finden sich reichlich Sekretionsprodukte. Man beobachtet ein lockeres und stark vaskularisiertes Stroma. Die Portio ist von Plattenepithel überzogen.

Epikrise

Nach 9 1/2 Monaten ist das Drüsenepithel in Corpus und Cervix noch zylindrisch, das Oberflächen kubisch. Sowohl Endometrium als auch Endocervix weisen zahlreiche, verzweigte Drüsen mit starker Sekretion auf, deren Produkte PAS-positiv reagieren. Die meistens sehr lockere Tunica propria besitzt reichlich Gefässe.

10 Monate

110/60, Frühgeburt, Lebenszeit: 12 Stunden: Im Corpus finden wir eine grosse Anzahl Drüsen, die ein weites, mit papillären Ausbuchtungen versehenes Lumen aufweisen. Am Drüsengrund ist das Epithel noch zylindrisch, während es gegen den Ausführungsgang zu kubisch wird. Die voluminösen, dunklen Kerne stehen mehrreihig. Das Epithel zeigt keine PAS-positive Reaktion mehr und die Sekretion ist nurmehr ganz gering. Das Stroma wirkt etwas dichter.

Die Cervixdrüsen haben an Zahl abgenommen. Sie sind noch etwas verzweigt, haben ein zylindrisches Epithel mit dunklen, schmalen, median stehenden Kernen. Erst in Portionähe findet man einige grössere verzweigte Drüsen mit ausgesprochener PAS-positiver Reaktion, Zylinderepithel und geringer Sekretion. Die übrigen Cervixdrüsen zeigen keine Sekretion. Die Tunica propria ist auch hier etwas dichter geworden, aber noch sehr reichlich mit grosslumigen Gefässen versehen, die mit Blut gefüllt sind.

885/59, Totgeburt: Das niedrige Oberflächenepithel des Corpus besitzt helles Cytoplasma und grosse, medianstehende Kerne. Die Oberfläche und Basalmembran reagieren PAS-positiv. Das Drüsenepithel zeigt basale Vakuolen und stellenweise leichte apokrine Sekretion. Die Dichte des Stromas hat zugenommen; es weist teilweise grosse, helle und teilweise dunkle, schmale Kerne auf. Die Reaktion ist PAS-positiv, die Vaskularisation gering (s. Abb. 17).

Die Endocervix zeigt ein höheres Oberflächenepithel als das Endometrium und stark gewundene, verzweigte Drüsen mit PAS-positiv reagierendem Epithel, das sezerniert. Die ganze Portio wird von Cervixepithel überzogen. Die Tunica propria ist dicker und gefässreicher als im Corpus. Besonders im Portiogebiet findet man reichlich grosslumige, mit Blut gefüllte Gefässe.

6/60, Totgeburt: Man beobachtet nur vereinzelte, gradlinige Corpusdrüsen mit schwacher Sekretion und Sekretionsprodukten im Drüsenlumen. Die Stellung der Zellkerne ist am Drüsengrund basal, im übrigen median. Das flache Oberflächenepithel besitzt medianstehende Kerne. Das Endometrium ist im Ganzen etwas dünner geworden, zeigt aber deutliche Vaskularisation. Im Isthmusgebiet findet man einige beträchtlich sezernierende Drüsen mit hohem, zylindrischen Epithel, hellem Cytoplasma und basalen Vakuolen (s. Abb. 18).

Die Endocervix zeigt zahlreiche verzweigte Drüsen, mit hoch zylindrischem Epithel, basal stehenden Kernen und einem stark PAS-positiven Cytoplasma. Die Tunica propria ist sehr viel lockerer als im Corpus.

963/59, Totgeburt: Die Tunica propria des Endometrium hat sich verdichtet und zeigt keine Vaskularisation mehr. Das kubische Oberflächenepithel besitzt grosse, dunkle, vielreihig stehende Kerne. Das Drüsenepithel dagegen ist zylindrisch, zeigt medianstehende, ovale Kerne und basale Vakuolen. In den sägeblattartig gezackten Drüsenlumina findet man stellenweise geringe PAS-positive Sekretionsprodukte (s. Abb. 19).

Auch in der Cervix beobachtet man eine grosse Anzahl verzweigter Drüsen, die ein zylindrisches, stark PAS-positiv reagierendes Epithel aufweisen und sezernieren. Die Stellung der dunklen, kleinen Kerne ist meist median, mehr portiowärts dagegen basal. Die Portio weist Cervixepithel auf. Die Tunica propria macht einen lockereren Eindruck als die des Endometrium und zeigt eine deutliche Vaskularisation, die portiowärts zunimmt (s. Abb. 20).

Epikrise

Nach 10 Monaten Schwangerschaft ist das Drüsenepithel im Endometrium nicht einheitlich hoch, stellenweise sogar deutlich kubisch. Die Sekretion hat abgenommen. Die Endocervix besitzt zahlreiche, verzweigte Drüsen mit zylindrischem, auffallend stark PAS-positiv reagierenden Epithel. Die Tunica propria macht vor allem im Corpus einen dichten Eindruck. In der Cervix findet man ausgeprägte Vaskularisation, im Corpus dagegen weniger Gefässe.

UNTERSUCHUNGEN ÜBER DAS VERHALTEN DES ENDOMETRIUM UND DER ENDOCERVIX BEIM NEUGEBORENEN

9 Monate

Sch 94/60, unreife Frühgeburt, Lebenszeit: 2 Tage: Im Endometrium finden wir einige Corpusdrüsen, die geradlinig und von zylindrischem Epithel ausgekleidet sind, das am Grund höher ist. Es sezerniert PAS-positive Substanzen in das Lumen und hat eine PAS-positive Basalmembran. Die Isthmusdrüsen unterscheiden sich von den Corpusdrüsen nur durch ihr am Drüsengrund PAS-positiv reagierendes Epithel. Das kubische Oberflächenepithel zeigt runde, hyperchrome Kerne. Die Tunica propria ist sowohl im Corpus als auch im Isthmus dicht und reichlich vaskularisiert.

Die Cervixdrüsen gleichen den Isthmusdrüsen. Das zylindrische Oberflächenepithel der Endocervix reagiert PAS-positiv. Es hat medianstehende Kerne und sezerniert. Die Tunica propria ist dicht, nur scheidenwärts etwas lockerer, und vaskularisiert.

Sch 53/60, Frühgeburt, Lebenszeit: 6 Tage: Man beobachtet vereinzelt Corpusdrüsen. Das Epithel ist zylindrisch und am Drüsengrunde höher als am Drüsenhals mit länglichen, schmalen Kernen, die am Drüsengrund manchmal basal stehen. Man findet apokrine Sekretion und stellenweise basale Vakuolen. Das

kubische bis zylindrische Oberflächenepithel hat helle, längliche Kerne und zeigt ab und zu schwache Sekretion. Die reichlich vaskularisierte Tunica propria ist nicht mehr dick, aber dicht (s. Abb. 21). Die Isthmusdrüsen haben ein sägeblattartig gezacktes Lumen, in dem man PAS-positive Sekretionsprodukte findet. Das zylindrische Drüsenepithel reagiert ebenfalls PAS-positiv und besitzt mehrreihig angeordnete, median bis apikal stehende Kerne.

Die Endocervix weist zahlreiche, verzweigte Drüsen mit gezacktem Lumen und zylindrischem Epithel auf, das am Grunde höher ist, PAS-positiv reagiert und deutlich sezerniert. Die Kerne stehen meist median, die des zylindrischen Oberflächenepithels apikal. Die Tunica propria der Endocervix zeigt reichlich Gefässe (s. Abb. 22).

Sch 806/59, Frühgeburt, Lebenszeit: 16 Tage: Man beobachtet nur wenige Corpusdrüsen mit geradlinigem, nur am Grunde verzweigten Verlauf. Das Epithel ist kubisch bis zylindrisch, wobei die Zellkerne am Drüsengrund mehrreihig stehen. Die Kerne selbst zeigen eine ovale Form und sind dort, wo sie mehrreihig stehen, ziemlich dunkel anfärbbar. Die Drüsen sezernieren noch schwach PAS-positive Substanzen. Das ebenfalls kubische, aufgelockerte Oberflächenepithel besitzt hyperchrome, ovale Kerne, die manchmal fast die ganze Zelle einnehmen. Die Mächtigkeit des Stromas hat abgenommen, die Kerne sind stellenweise dunkel und sehr dicht gelagert, stellenweise hell-voluminös und wenig dicht.

Auch in der Cervix befinden sich geradlinige Drüsen mit schmalem, nur am Grunde verzweigten Lumen. Das zylindrische Epithel hat am Drüsengrund vorwiegend einreihig und palisadenartig angeordnete, basal stehende Kerne. Im geradlinigen Teil der Drüsen stehen die Kerne dagegen median bis apikal. Auch hier hat die PAS-positive Sekretion nachgelassen. Das kubische Oberflächenepithel weist eine vielreihige Anordnung der Zellkerne auf, die sich hyperchrom anfärben lassen. Im Cervixkanal findet man PAS-positive Substanzen und abgeschilferte Epithelien. Die Tunica propria ist dicker als die des Corpus uteri; die Kerne liegen dicht beieinander und färben sich stark an. Die Vaskularisation in Portionähe ist gut, dagegen funduswärts nurmehr sehr gering. Die Portio besitzt einen Überzug von Cervixepithel.

Epikrise

Nach 9 Monaten findet man im Endometrium der Kinder, die 2 Tage und mehr gelebt haben, eine geringe Zahl an Corpusdrüsen; sie besitzen ein kubisches Epithel und sezernieren schwach. Die Tunica propria ist mittelmässig dick, ihre Kerne liegen meist dicht gedrängt beieinander. In der Cervix bietet sich ein ähnliches Bild. Nur zeigen sich hier mehr Drüsen, die Tunica propria macht einen dickeren Eindruck als im Corpus uteri und die Vaskularisation ist in Portionähe besser als funduswärts.

9 1/2 Monate

882/59, Neugeborenes, Lebenszeit: 4 Tage: Das Oberflächenepithel des Endometrium hat kubischen Charakter und sezerniert nicht. Dagegen findet man am Grunde der Drüsen noch eine leichte apokrine Sekretion. Basalmembran und Oberfläche reagieren PAS-positiv, im Drüsenlumen zeigen sich PAS-positive Substanzen. Das zylindrische Drüsenepithel weist längliche, median stehende Kerne auf. Das Stroma ist dicht, aber noch reichlich vaskularisiert.

Die Cervix besitzt viele Drüsen, die am Grunde verzweigt sind und deren Epithel stark PAS-positiv reagiert. Die Zellkerne stehen median, am Drüsengrund basal. Auch hier ist das Stroma dicht, aber gut vaskularisiert, besonders gegen die Portio hin.

Epikrise

Das Drüsenepithel hat zylindrische, das Oberflächenepithel kubische Form. Die Drüsen sezernieren schwach, das Stroma in Corpus und Cervix wirkt dicht. Man sieht eine deutliche Vaskularisation.

10 Monate

24/60, Neugeborenes, Lebenszeit: 14 Tage: Das Corpus uteri ist von einem kubischen Epithel ausgekleidet, das hyperchrome Kerne besitzt. Die dünne Tunica propria wirkt sehr dicht und weist ebenfalls dunkle, schmale Kerne auf. Man findet nur sehr wenige Drüsen mit kubischem, aber PAS-positiv reagierenden Epithel, das nicht mehr sezerniert.

Auch die Cervixdrüsen sind sehr zahlreich. Sie haben ein schmales, langes, am Grunde etwas verzweigtes Lumen und ein zylindrisches-kubisches Epithel, dessen Kerne am Drüsengrund basal, am Ausführungsgang mehr median stehen. Man sieht eine ganz geringe Sekretion. Das Oberflächenepithel ist kubisch und die Tunica propria zwar etwas dicker als im Corpus, aber sehr dicht und ohne Vaskularisation.

Sch 87/60, Neugeborenes, Lebenszeit: 6 Wochen: Es sind vereinzelt Corpusdrüsen mit kubischem Epithel und grossen, dunklen Kernen vorhanden. Man kann keine Sekretion feststellen. Das Cytoplasma reagiert PAS-positiv. Das Stroma macht einen dicken und sehr dichten Eindruck (s. Abb. 23). Das gleiche gilt für die Tunica propria der Cervix; auch sie zeigt keine bemerkenswerte Vaskularisation. Die Drüsen sind zwar zahlreich, aber schmallumig und nur wenig verzweigt, ihr Epithel ist ebenfalls kubisch, jedoch stark PAS-positiv. Am Drüsengrund findet man noch eine leichte Sekretion (s. Abb. 24).

Corpus und Cervix zeigen beide ein kubisches Oberflächenepithel mir runden, hyperchromen Kernen. Das Cervixepithel überzieht auch die Portio, an der man einige Drüseneinstülpungen findet.

Sch 813/59, Neugeborenes, Lebenszeit: 10 Wochen: Das Corpus weist einige

kurze Drüsenabgänge mit einem zylindrischen Epithel und einer unbedeutenden Sekretion auf. PAS-positive Reaktion findet man an der Basalmembran des kubischen Oberflächenepithels und ausserdem PAS-positive Substanzen im Uteruscavum. Die Tunica propria ist dünn und sehr dicht (s. Abb.25).

Das gleiche gilt für die Tunica propria der Cervix, die allerdings hellere, grössere Kerne und im unteren Cervicalabschnitt Vaskularisation besitzt. Sowohl das Oberflächen- als auch das Drüsenepithel der Endocervix ist zylindrisch und besitzt basal bis median stehende, dunkle, längliche Kerne. Das Drüsenepithel sezerniert schwach und zeigt stark PAS-positive Reaktion (s. Abb.26).

Sch 838/59, Neugeborenes, Lebenszeit: 4 Monate: Das Corpus ist von einem kubischen Epithel mit runden Kernen und einer PAS-positiven Basalmembran ausgekleidet. Man findet zwar Drüsen, aber meistens kurze, geradlinige mit kubischem Epithel, das keine nennenswerte Sekretion erkennen lässt. Das Stroma bleibt dicht und zeigt nur in der Cervix eine geringe Vaskularisation. Hier wirkt es, wie auch in den vorhergehenden Präparaten, lockerer als im Corpus (s. Abb.27).

Die Cervixdrüsen sind nicht mehr so zahlreich. Sie zeigen ein schmales, langes, etwas verzweigtes Lumen mit einem kubischen, PAS-positiv reagierenden Epithel und kleinen, hyperchromen Kernen. Am Drüsengrund findet man eine ganz geringe Sekretion. Die Portio weist Cervixepithel und einige Drüseneinstülpungen auf (s. Abb.28).

35/60, Neugeborenes, Lebenszeit: 4 Monate: Im Corpus beobachtet man ganz wenige geradlumige Corpusdrüsen, die von einem kubischen Epithel mit PAS-positiver Basalmembran ausgekleidet sind. Eine Sekretion kann nicht festgestellt werden, ebenfalls keine Vaskularisation in dem dichten Stroma.

Die Endocervix zeigt mehr Drüsen als das Endometrium. Sie sind auch verzweigter und das kubische Epithel zeigt PAS-positive Reaktion, ist jedoch kaum noch aktiv. Die Tunica propria erscheint wiederum etwas lockerer als im Corpus, man beobachtet dort einige Gefässe.

Sch 126/60, Neugeborenes, Lebenszeit: 11 Monate: Das Corpus zeigt kubisches Oberflächenepithel mit runden, hyperchromen Kernen und einer PAS-positiven Basalmembran. Drüsen gibt es nur ganz vereinzelt, sie besitzen ein kubisches Epithel.

Die Cervixdrüsen sind wieder zahlreicher als die Corpusdrüsen; das Cytoplasma ihres Epithels reagiert PAS-positiv, stellenweise sezernieren sie ganz geringfügig. Die Tunica propria ist durchgehend sehr dicht, ihre hyperchromen Kerne liegen eng beieinander. Gefässe findet man nicht.

Epikrise

Betrachtet man die Uterusschleimhaut von Neugeborenen, die nach der Geburt

2 Wochen, 6 Wochen, 10 Wochen, 4 Monate und 11 Monate gelebt haben, so findet man folgendes Bild: Corpusdrüsen gibt es nur wenige, sie haben ein kubisches Epithel und sezernieren nicht mehr. Dagegen sind die Drüsen der Endocervix etwas zahlreicher, verzweigter und haben ein höheres Epithel, das PAS-positiv reagiert, aber eine Sekretion kann meist nur am Drüsengrunde beobachtet werden. Die Tunica propria wirkt sehr dicht und zeigt nur stellenweise im unteren Cervicalabschnitt Vaskularisation.

IV. DISKUSSION

Auf Grund der histologischen Untersuchungen kommt man zu folgenden Ergebnissen: Vom 5. Monat der Schwangerschaft an bis zur Zeit der Geburt spielt sich an der fetalen Uterusschleimhaut ein cyclischer Vorgang ab -wie schon ROSA in seiner Arbeit feststellte-, den man mit dem menstruellen Cyclus einer erwachsenen Frau vergleichen kann. Der Unterschied zwischen beiden Cyclen besteht vor allem in zwei Tatsachen: Erstens dauert der fetale Cyclus 5 Monate anstatt 28 Tage und zweitens kehrt er nicht wieder; es ist also kein Cyclus im eigentlichen Sinne, sondern ein einmaliger Vorgang. Ausserdem ist die Anzahl der Drüsen im fetalen Endometrium noch sehr viel geringer.

Die östrogene Phase dieses Cyclus beginnt im 5. Monat und hält ungefähr bis zu 7 1/2 Monaten an. An der fetalen Uterusschleimhaut zeigt sich die östrogene Reaktion durch die Bildung von drüsigen Anlagen im 5. Monat; sie leitet schliesslich mit dem Auftreten einer beginnenden merokrinen Sekretion und basaler Vakuolen zur Progesteronphase über. Die Zahl der Drüsen ist nur gering und das Epithel noch nicht einheitlich zylindrisch.

Im 8. Monat tritt das fetale Endometrium in die Progesteronphase. Jetzt findet man statt der schwachen merokrinen eine ausgeprägte apokrine Sekretion und deutliche, zahlreiche basale Vakuolen. Die Drüsen werden gewundener und Stromadorne drücken das Drüsenlumen ein. Das Epithel zeigt eine leicht PAS-positive Reaktion. Die Tunica propria macht jetzt einen lockeren und aufgequollenen Eindruck und ist in allen Schichten vaskularisiert. Sie besitzt nach 8 1/2 Monaten Spiralarterien, die ein besonderes Charakteristikum der Progesteronwirkung darstellen. Ebenfalls nach 8 1/2 Monaten reagieren die Sekretionsprodukte der Corpusdrüsen PAS-positiv. Alle diese Erscheinungen bestehen in zunehmendem Masse bis zum 10. Monat. Danach verändert sich das Bild insofern als die Corpusdrüsen weniger werden und das Drüsenepithel nicht mehr einheitlich hoch, stellenweise sogar schon deutlich kubisch ist. Die Sekretion nimmt ab. - Wenn bei dem nach 8 1/2 Monaten geborenen Kind mikroskopische Blutungen im Endometrium und in das Uteruscavum zu verzeichnen sind, so können diese als eine echte Menstruation betrachtet werden, da das Kind sich bei seiner Geburt in der Progesteronphase des Cyclus befindet.

Postnatal ist die fetale Uterusschleimhaut von einer fortschreitenden Involution gekennzeichnet, die natürlicherweise aus dem Sistieren der Stimulation durch die mütterlichen und fetalen Hormone resultiert. Das gilt in mehr oder minder starkem Masse für die Frühgeburten im 9. Monat und nach 9 1/2 Monaten, bei denen man noch eine ganz schwache Drüsensekretion beobachtet, und für die rechtzeitig Geborenen, die nach 2, nach 6 und nach 10 Wochen, nach 4 und nach 11 Monaten verstorben sind und bei denen die Sekretion sistiert. Im Prinzip zeigen die Präparate der betreffenden Uteri alle das Gleiche: Die Drüsen bilden sich zu kurzen Einstülpungen zurück, die Höhe des Epithels nimmt ab, es reagiert nicht mehr PAS-positiv, das Stroma verdichtet sich und ist nur noch gering bzw. gar nicht mehr vaskularisiert.

Die Untersuchungsergebnisse an der fetalen Cervixschleimhaut sind abweichend von denen des Endometrium und sie sind auch anders zu werten.

Auch hier findet man bereits vom 5. Monat an zahlreiche Drüsen, aber erst nach 7 Monaten eine beginnende und nach 7 1/2 Monaten eine deutliche Sekretion. Zu dieser Zeit ist auch schon Glykogen in den Zellen nachweisbar. Alle Zeichen der hormonalen Stimulation, wie z.B. die Verzweigung der Drüsen und die Sekretion, nehmen bis zur Geburt laufend zu, aber in sehr viel stärkerem Masse als am Endometrium. Das trifft besonders für die PAS-Reaktion zu. In Anlehnung an die Vorgänge, die sich während des Cyclus an der Cervix der Frau abspielen, muss man jedoch die Erscheinungen an der fetalen Endocervix nur auf einen östrogenen Einfluss zurückführen und kann sie nicht mit einem Cyclus, bestehend aus einer Östrogen- und einer Progesteronphase, vergleichen. Nach Verschwinden des östrogenen Einflusses kommt es auch hier zu einer Involution, aber in geringerem Masse als am Endometrium. Die Drüsen weisen geringe Zeichen der Rückbildung auf, das Epithel bleibt zylindrisch und die PAS-Reaktion positiv, das Stroma wird dicht und gefässarm. Die Sekretion geht bis auf kleine Mengen zurück.

Wenn man die histologischen Erscheinungen am fetalen Endometrium den Gesetzmässigkeiten eines menstruellen Cyclus unterstellt, so entsteht die Frage: Wie kommt es zu diesem Cylcus? Wie kommt es zu dem Wechsel von einer östrogenen in eine Progesteronphase?

Nach ROSA ist dieses Geschehnis ausschliesslich auf die Progesteronproduktion der fetalen Nebennierenrinden zurückzuführen, die im 6. Monat parallel mit einer starken Gewichtszunahme der fetalen Nebennieren einsetzt und ihr Maximum zur Zeit der Geburt hat (s. Abb. 29).

Wieweit die Ansicht ROSAs zutreffend ist, kann im Rahmen dieser Untersuchungen nicht endgültig beurteilt werden. Entscheidend ist jedoch folgende Tatsache: Zunächst reagiert das Endometrium auf Östrogene im Sinne des hyperplastischen Wachstums. Von einem bestimmten Reifegrad ab ist das Gewebe so weit vorbereitet, dass sich nun auch der Progesteroneinfluss auswirken kann. Wie schon zu

Beginn der Arbeit erwähnt wurde, nimmt ZANDER an, dass gegen Ende der Schwan gerschaft täglich etwa 74 mg Progesteron mit dem Nabelvenenblut in den fetalen Organismus gelangen. Es ist also bei diesen hohen Werten nicht verwunderlich, wen man am fetalen Endometrium Progesteronzeichen antrifft.

V. ZUSAMMENFASSUNG

An 36 Uteri von Feten, Früh- und Neugeborenen wurde die Schleimhaut des Corpus und der Cervix histologisch untersucht. Die Färbung der histologischen Präparate erfolgte mit der PAS-Reaktion nach HOTCHKISS und die Nachfärbung mit Hämatoxilin.

Es konnte festgestellt werden, dass sich vom 5. Monat ab am fetalen Endometrium Zeichen einer östrogenen Reaktion finden. Sie ist im wesentlichen bedingt durch die placentaren Östrogene, die während der Schwangerschaft in den fetalen Organismus gelangen. Man beobachtet an der fetalen Uterusschleimhaut die Bildung von Drüsen im 5. Monat und schliesslich am Übergang zur Progesteronphase eine beginnende Sekretion und basale Vakuolen. Es muss betont werden, dass die Reaktion auf die östrogene Stimulation im Ganzen gesehen nicht sehr stark und auch nicht immer einheitlich ist.

Nach einer Vorbereitungszeit von 2-3 Monaten beginnt die Progesteronphase; die Schleimhaut und die vorhandenen Drüsen sind durch Östrogene nun soweit entwickelt, dass sie auch auf den vorhandenen Progesteroneinfluss reagieren können. Dieser zeigt sich inform von gewundenen Drüsen mit gezackten Lumina, einer deutlichen apokrinen Sekretion, zahlreicher basaler Vakuolen und einer PAS-positiven Reaktion des Epithels und der Sekretionsprodukte. Das Stroma ist vaskularisiert und macht einen lockeren, ödematös gequollenen Eindruck, es besitzt als Zeichen der Progesteronstimulation Spiralarterien. Es ist anzunehmen, dass die Progesteronphase ausser durch die Progesteronproduktion der Placenta auch durch die der fetalen Nebennierenrinden hervorgerufen wird, die vom 6. Monat, parallel gehend mit einer deutlichen Hypertrophie dieser Organe, in steigenden Mengen Progesteron bilden. Vom 10. Monat ab beobachtet man an der fetalen Uterusschleimhaut eine gewisse Rückbildung, die nach der Geburt weiterhin zunimmt dadurch, dass die Stimulation durch die placentaren Hormone wegfällt.

Im Gegensatz zu den Vorgängen am fetalen Endometrium sind die Erscheinungen an der fetalen Endocervix mutmasslich vor allem auf die Östrogenwirkung zurückzuführen. Sie führt im 5. Monat zur Bildung zahlreicher Drüsen, die nach 7 1/2 Monaten eine deutliche Sekretion zeigen. Das Epithel weist gleichzeitig die Anwesenheit von Glykogen auf. Alle diese Erscheinungen nehmen bis zur Geburt laufend an Intensität zu, um postpartal mit Verschwinden des östrogenen Einflusses wieder abzuklingen, aber in sehr viel geringerem Ausmasse als am Endometrium.

Man kann also mit Sicherheit annehmen, dass sich während des intrauterinen Lebens an der fetalen Uterusschleimhaut durch Östrogen- und Progesteronwirkung Vorgänge abspielen, die mit einem Cyclus der reifen Frau im Prinzip vergleichbar sind.

Herrn Prof. Dr. Bickenbach danke ich für die Übernahme des Correferats; weiterhin für die grosszügige Bereitstellung von Untersuchungsmaterial und des Labors an seiner Klinik.

Herrn Priv. Doz. Dr. Kaiser danke ich für die freundliche Überlassung des Themas zur vorliegenden Arbeit und die mir gegebenen Anregungen und Hilfe während der Ausarbeitung meiner Dissertation.

Ferner möchte ich meinen ganz besonderen Dank für die Beschaffung von Untersuchungsmaterial aussprechen dem Direktor des Pathol. Instituts der Universität München, Herrn Prof. Dr. Büngeler, dem ehemaligen Direktor der Pathologie des Schwabinger Krankenhauses München, Herrn Prof. Dr. Singer und nicht zuletzt dem Direktor der Pathologie der Städtischen Krankenanstalten Lübeck, Herrn Prof. Dr. Jeckeln.

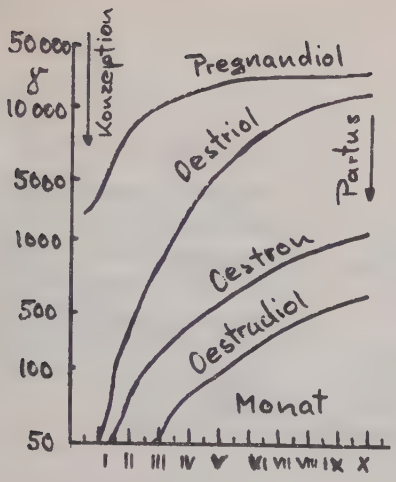

ABBILDUNG 1

Ausscheidungskurven von Pregnandiol, Östradiol, Östron und Östriol während einer Schwangerschaft nach KAISER (logarithmischer Massstab ab 50 γ für den 24-Std.-Urin).

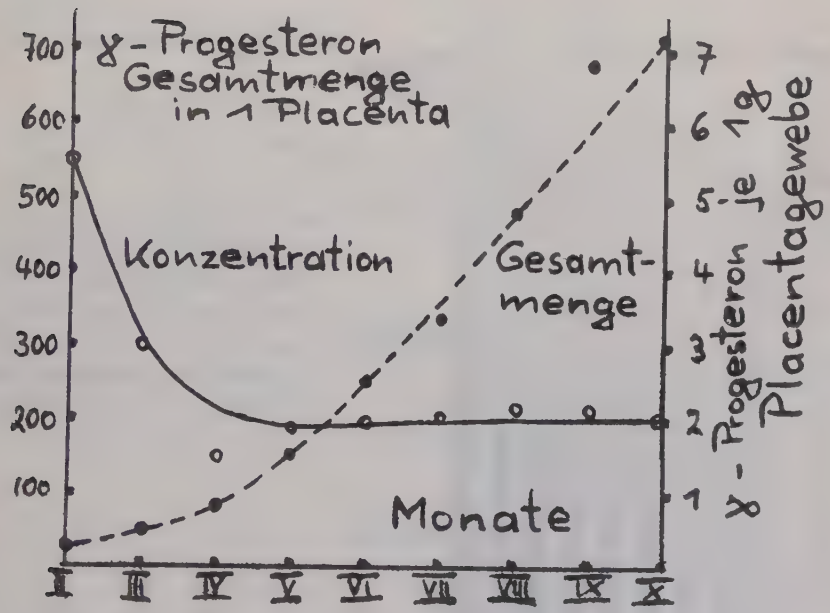

ABBILDUNG 2

Progesterongesamtmenge und die Konzentration des Progesterons (γ je 1 g Gewebe) in der Placenta im Verlauf der Schwangerschaft. Nach ZANDER und v. MÜNSTERMANN.

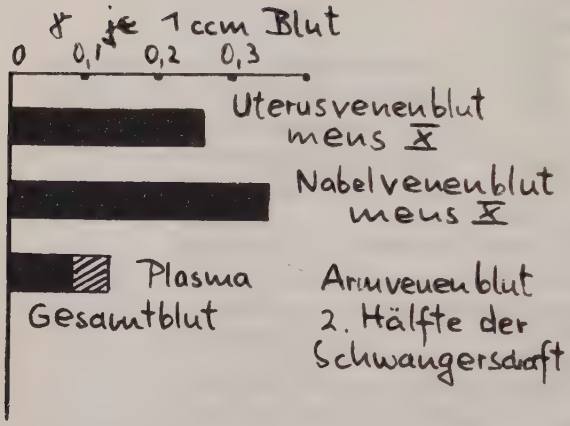

ABBILDUNG 3

Progesteronkonzentration in den von der Placenta abfliessenden Blutwegen im Vergleich zur Konzentration im peripheren Blut am Ende der Schwangerschaft. Nach ZANDER und v. MÜNSTERMANN.

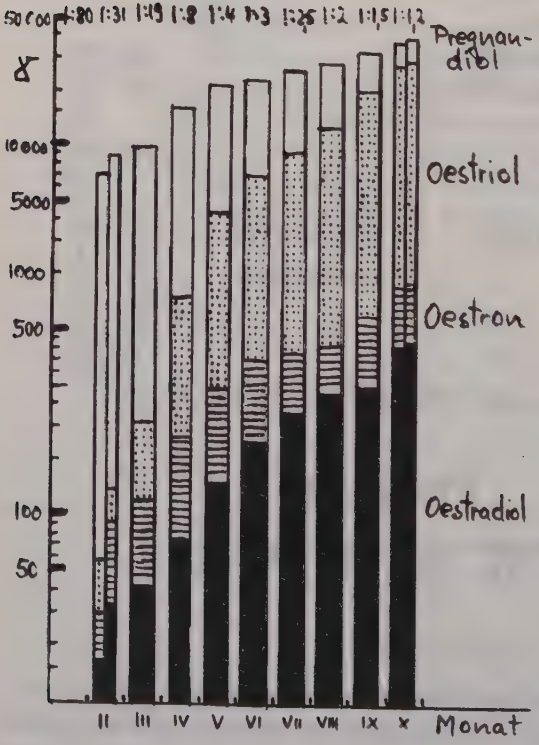

ABBILDUNG 4

Die Änderung des Östrogen/Pregnandiol-Quotienten im Verlauf einer Schwangerschaft (logarithmischer Massstab), nach KAISER.

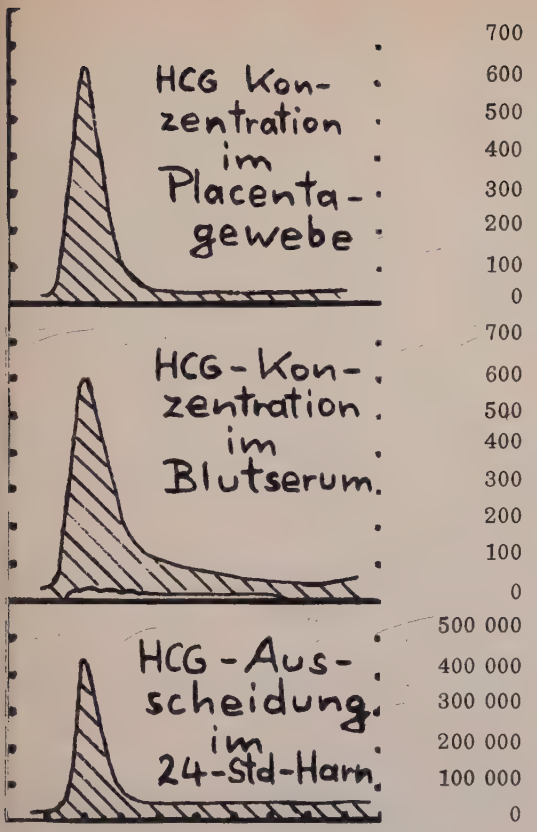

ABBILDUNG 5

Vergleich der HCG-Konzentration in der Placenta mit der HCG-Konzentration im Blutserum und der HCG-Ausscheidung im 24 Std.-Harn im Verlauf der Schwangerschaft nach DICZFALUSY, ALBERT und BERKSON.

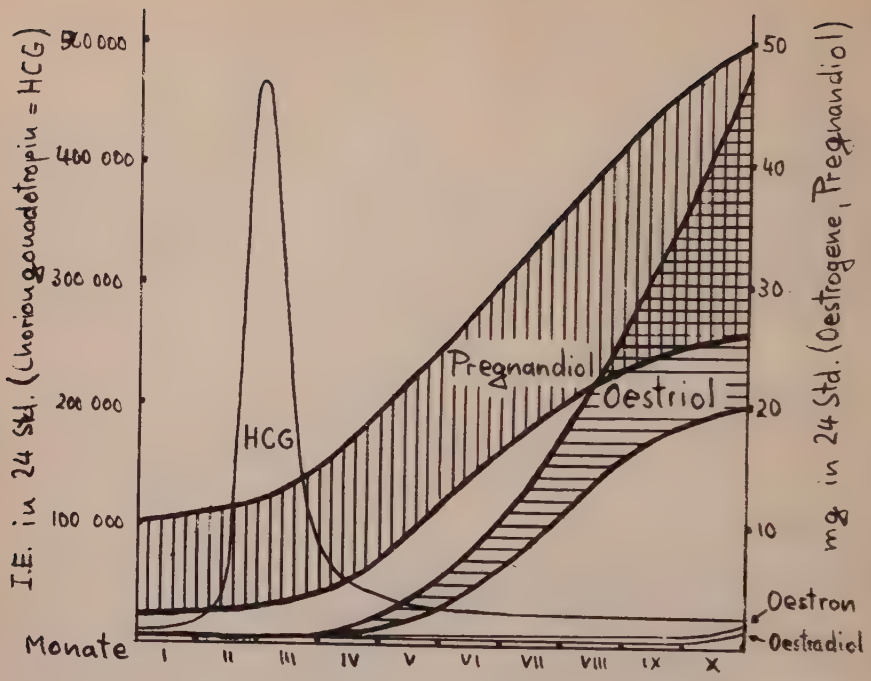

ABBILDUNG 6

Schematische Darstellung der Ausscheidung der Placentarhormone und ihrer Metaboliten im Verlauf der Schwangerschaft. Die Darstellung entspricht in quantitativer Hinsicht den Ergebnissen, welche mit neueren Methoden gewonnen wurden (ZANDER)

ABBILDUNG 7

Tschorn, Fetales Endometrium, 5. Monat Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 110; PAS-Färbung

ABBILDUNG 8

Tschorn, Fetale Endocervix, 5. Monat Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 110; PAS-Färbung

ABBILDUNG 9

Cyllok, Fetales Endometrium, 6. Monat Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 190; PAS-Färbung

ABBILDUNG 10

O 68/60, Fetale Endocervix, 7. Monat Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 120; PAS-Färbung

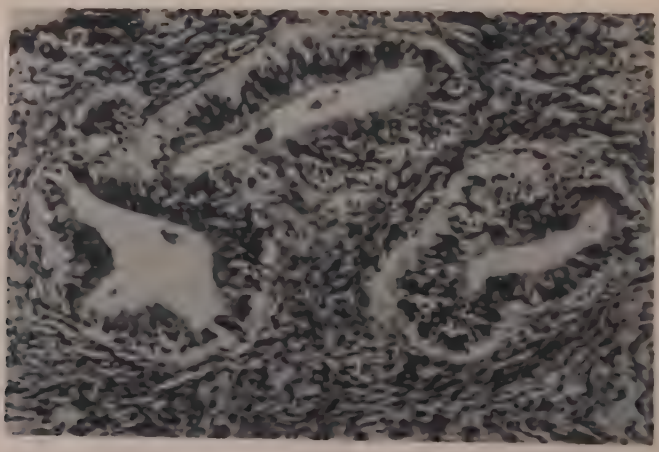

ABBILDUNG 11

103/60, Fetales Endometrium, 8. Monat Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 130; PAS-Färbung

ABBILDUNG 12

Wagner, Fetales Endometrium, 8 1/2 Monate Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 120; PAS-Färbung

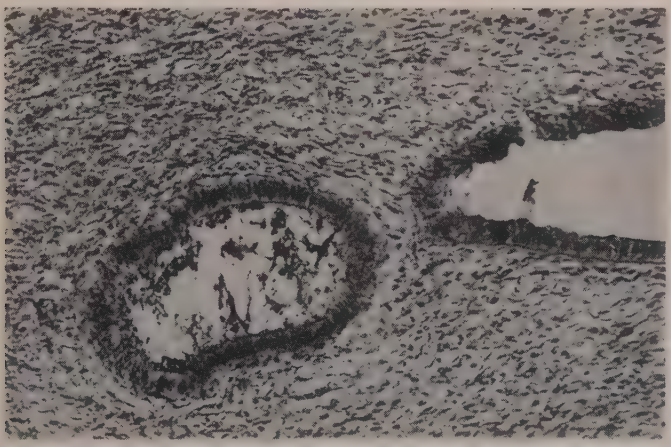

ABBILDUNG 13

Seitz, Fetales Endometrium, 8 1/2 Monate Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 150; PAS-Färbung

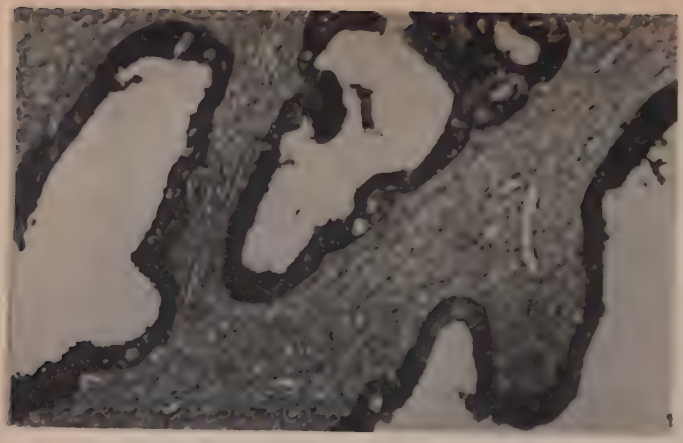

ABBILDUNG 1

Seitz, Fetale Endocervix, 8 1/2 Monate Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1:100 PAS-Färbung

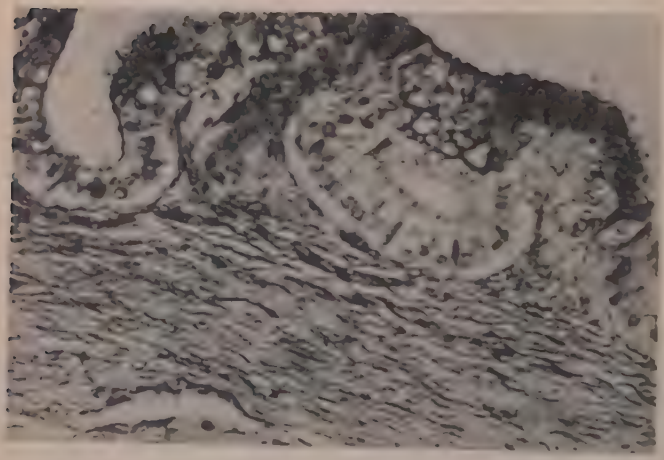

ABBILDUNG 15

O 638/59, Fetales Endometrium, 9 1/2 Monate Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 250; PAS-Färbung

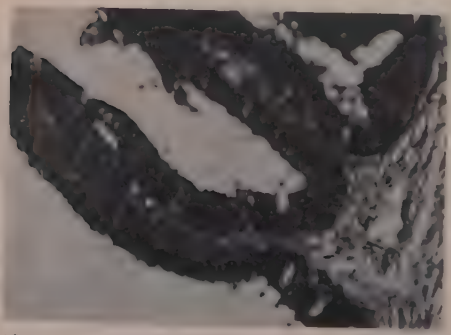

ABBILDUNG 16

O 638/59, Fetale Endocervix, 9 1/2 Monate Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 140; PAS-Färbung

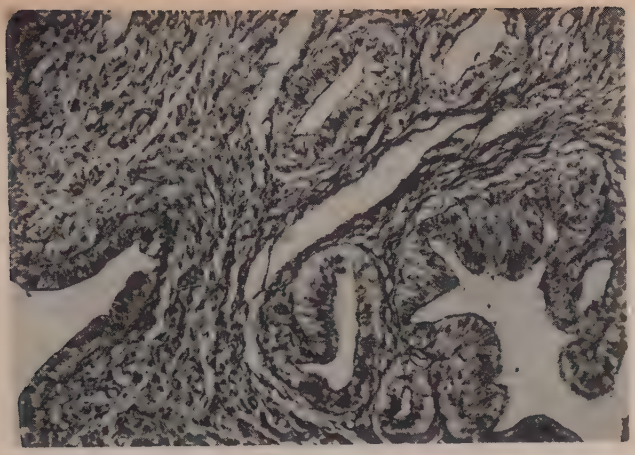

ABBILDUNG 17

885/59, Fetales Endometrium, 10. Monat Schwangerschaft, Totgeburt, Vergr. 1 : 115; PAS-Färbung

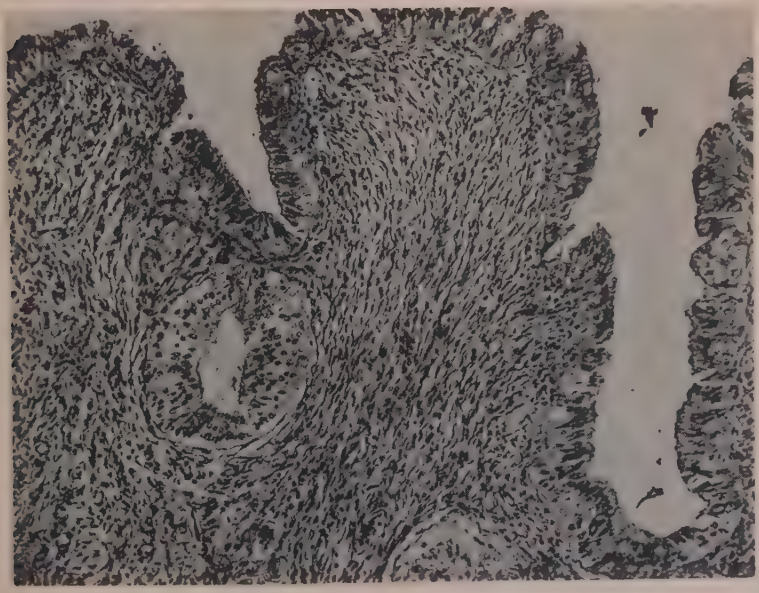

ABBILDUNG 18

6/60, Fetale Isthmusschleimhaut, 10. Monat Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 110; PAS-Färbung

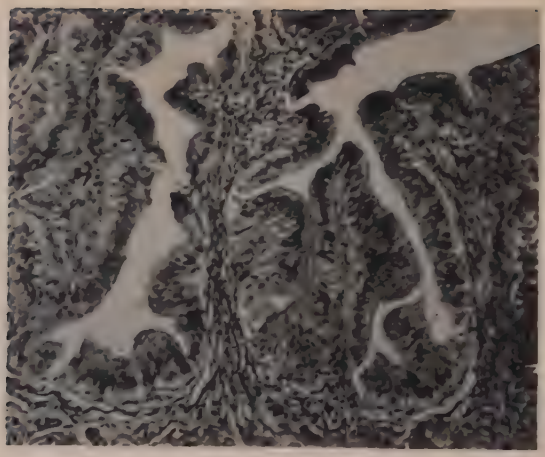

ABBILDUNG 19

963/59, Fetales Endometrium, 10. Monat Schwangerschaft, Totgeburt; Vergr. 1 : 115; PAS-Färbung.

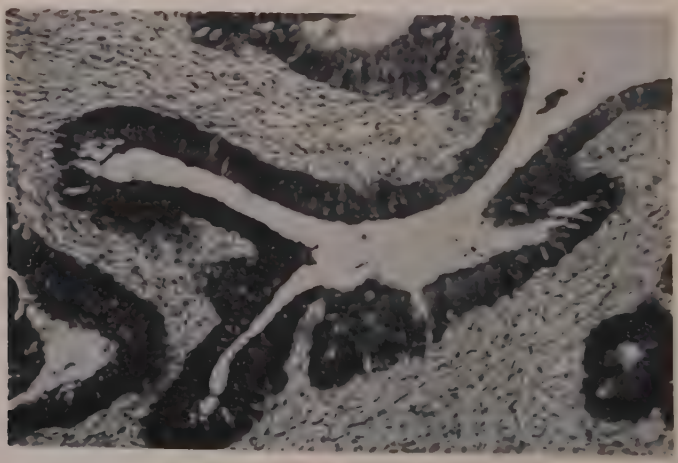

ABBILDUNG 20

963/59, Fetale Endocervix, 10. Monat Schwangerschaft, Totgeburt, Vergr. 1 : 115; PAS-Färbung

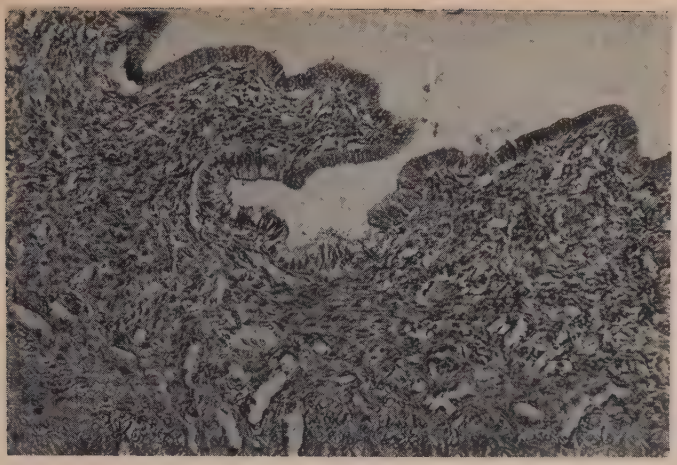

ABBILDUNG 21

Sch 53/60, Fetales Endometrium, 9. Monat Schwangerschaft, 6 Tage Lebenszeit; Vergr. 1 : 140; PAS-Färbung

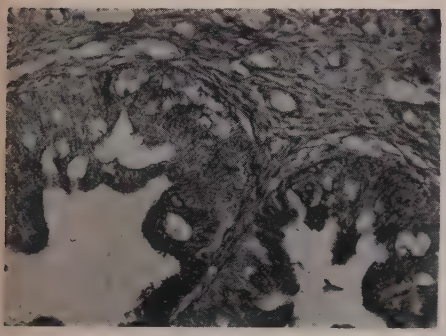

ABBILDUNG 22

Sch 53/60, Fetale Endocervix, 9. Monat Schwangerschaft, 6 Tage Lebenszeit; Vergr. 1 : 110; PAS-Färbung

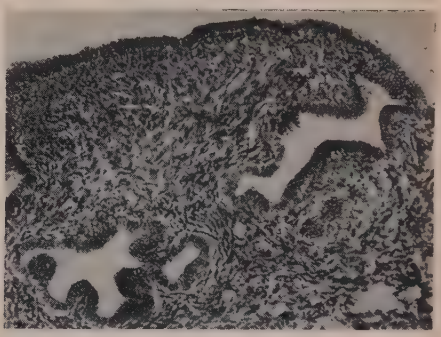

ABBILDUNG 23

Sch 87/60, Endometrium eines Neugeborenen, 6 Wochen Lebenszeit; Vergr. 1 : 110; PAS-Färbung

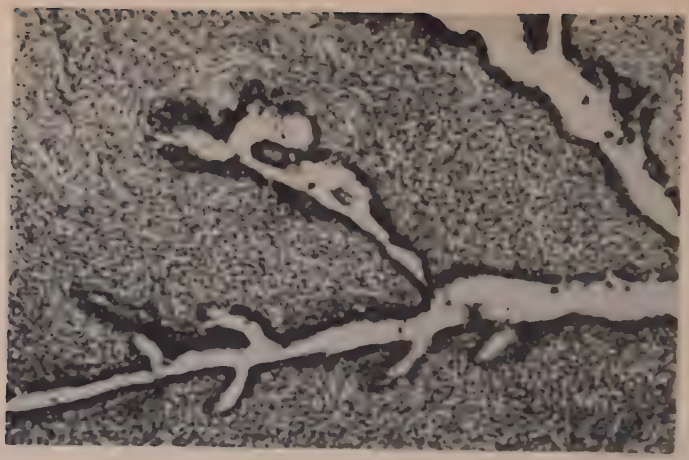

ABBILDUNG 24

Sch 87/60, Endocervix eines Neugeborenen, 6 Wochen Lebenszeit; Vergr. 1 : 110; PAS-Färbung

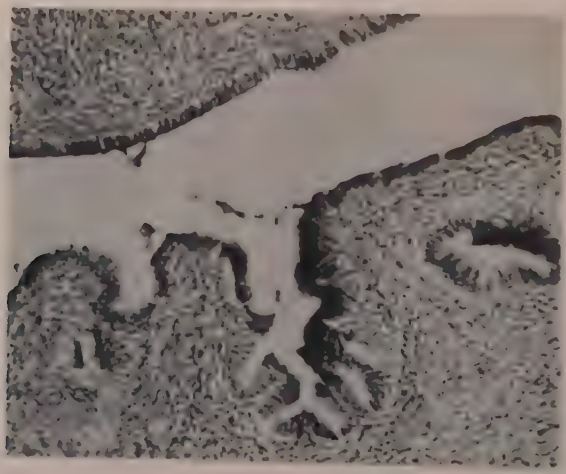

ABBILDUNG 25

Sch 813/59, Endometrium eines Neugeborenen, 10 Wochen Lebenszeit; Vergr. 1 : 120; PAS-Färbung

ABBILDUNG 26

Sch 813/59, Endocervix eines Neugeborenen, 10 Wochen Lebenszeit; Vergr. 1 : 110; PAS-Färbung

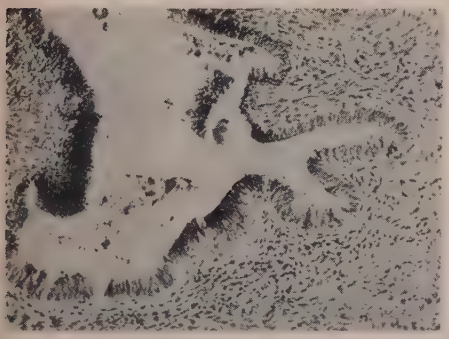

ABBILDUNG 27

Sch 838/59, Endometrium eines Neugeborenen, 4 Monate Lebenszeit; Vergr. 1 : 120; PAS-Färbung

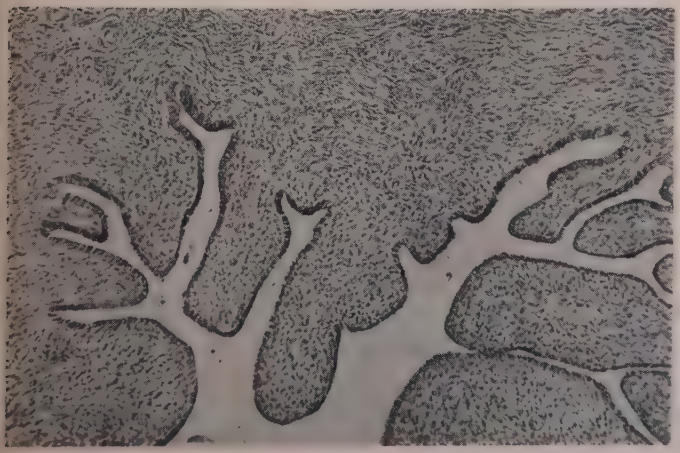

ABBILDUNG 28

Sch 838/59, Endocervix eines Neugeborenen, 4 Monate Lebenszeit; Vergr. 1 : 120; PAS-Färbung

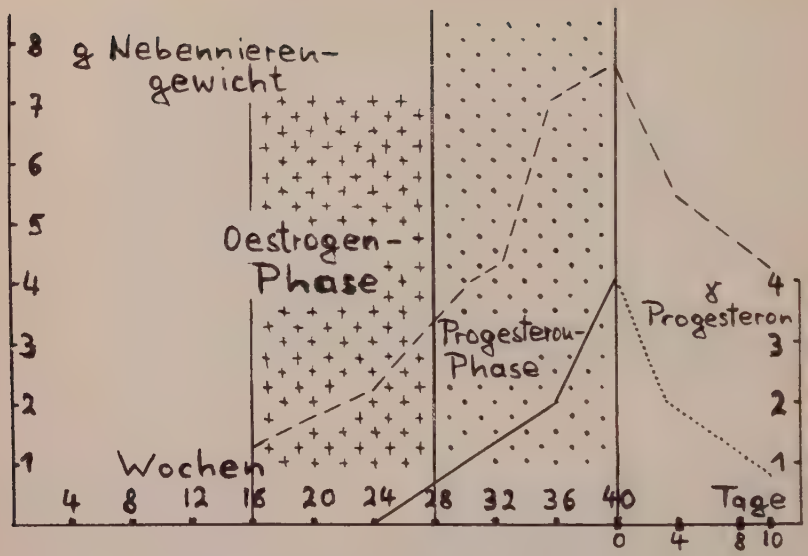

ABBILDUNG 29

nach HOFFMANN und UDHE

Nebennierengewicht während der Fetalperiode bis zum 10. Wochenbettstag in g: gestrichelte Kurve;
Progesterongehalt der fetalen Nebennieren bis zur Geburt in γ: ausgezogene Kurve;
Progesteronausscheidung im Harn des Neugeborenen in γ/Tag: gepunktete Kurve;
Die Östrogenphase und die Progesteronphase des Feten sind in die Kurve als Flächen eingetragen.

VI. LITERATURNACHWEIS

A. Albert and J. Berkson:
"A clinical bio-assay for chorionic gonadotrophin". J. Clin. Endocrinol. 11, 805, (1951).

W. Bickenbach: "Anatomie und Physiologie des Fetus". Handbuch Seitz-Amreich, Band VII, S. 207. München und Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1952.

W. Bickenbach: "Physiologie der Placenta". Handbuch Seitz-Amreich, Band VII, S. 230. München und Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1952.

J. B. Brown: "Urinary excretion of oestrogens during pregnancy lactation, and re-establishment of menstruation". Lancet, 704, 1956, I.

J. A. Bruner: "Distribution of chorionic gonadotropin in mother and fetus at various stages of pregnancy". J. Clin. Endocrinol. 11, 360-374 (1951).

E. Disczfalusy: "Das Verhalten von Choriongonadotropin und Östrogenen in der menschlichen Placenta". Aus "Probleme der fetalen Endokrinologie", S. 147. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956.

E. Diszfalusy and P. Lindkvist:
"Isolation and estimation of "free" oestrogens in human placenta". Acta endocr. (Kbh.) 22, 203 (1956).

R. J. Dorfman: "Steroid hormone metabolism". In G. Pincus und K. V. Thimann, "The hormones", Band III, S. 589. New York: Academic Press 1955.

C. F. Fluhman: "The nature and development of the so-called glands of the cervix uteri". Americ. J. Obstetr. 74, 753-768 (1957).

Fr. Hoffmann und G. Uhde:
"Über die Progesteronbildung in der Nebennierenrinde von Feten und von Neugeborenen". Aus "Probleme der fetalen Endokrinologie", S. 212. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956.

Fr. Hoffmann und G. Uhde:
"Über den Progesterongehalt des Blutes im uterinen und fetalen Kreislauf bei der schwangeren Frau". Arch. f. Gynäk. 185, 469 (1955).

Fr. Hoffmann und L. v. Làm:
"Über die Progesteronbildung im Zyklus und in der Schwangerschaft". Zbl. Gynäk. 1177, 1948.

A. Jores: "Wechselbeziehungen zwischen mütterlichem und fetalem Endokrinium". Aus "Probleme der fetalen Endokrinologie", S. 112 Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956.

R. Kaiser: "Über die Änderung des Östrogen/Pregnandiol-Quotienten im Verlauf der Gravidität". Arch. f. Gynäk. 192, 428-436 (1960).

C. Kaufmann: "Corpus luteum". Arch. f. Gynäk. 183, 264 (1953).

C. Kaufmann, U. Westphal und J. Zander:
"Untersuchungen über die biologische Bedeutung des Gelbkörperhormons". Arch. f. Gynäk. 179, 247 (1951).

C. Kaufmann und J. Zander:
"Progesteron in menschlichem Blut und Geweben. II. Mitteilung: Progesteron im Fettgewebe". Klin. Wschr. 7, 205 (1956).

A. Lucks, P. de Fremery und M. Tausk:
"Untersuchungen über die innere Sekretion des Corpus luteum". Arch. f. Physiol. 231, 341 (1932).

H. O. Neumann: "Schwangerschaftsreaktionen im Neugeborenenorganismus". Springer-Verlag, Berlin 1930.

M. W. Noall, H. A. Salhanick, G. M. Neher and M. X. Zarrow:
"Method for the Isolation of Progesterone from Human Placenta" J. of Biol. Chem. 201, 321 (1953).

K. G. Ober: "Ovar". Aus "Klinik der inneren Sekretion", A. Labhart, S. 510. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957.

W. H. Pearlman and M. Thomas:
"The Progesterone Content of Human Placental Blood". Endocrinology (Springfield I 11), 52, 590, (1953).

W. H. Pearlman, E. Cerceo and M. Thomas:
"The Conversion of Δ^5-Pregnen-3β-ol-20-one to Progesterone by Homogenates of Human Placental Tissue". J. of Biol. Chem. 208, 231 (1954).

E. Philipp: "Schwangerschaftsveränderungen beim Neugeborenen". Arch. f. Gynäk. 166, 185-187 u. 242-252 (1938).

E. Philipp: "Ein neuer Fundort für das Corpus-luteum-Hormon". Zbl. Gynäk. 60, 86 (1936).

E. Philipp: "Die inkretorische Funktion der Placenta und ihre Wirkung auf den mütterlichen und fetalen Organismus". Aus "Probleme der fetalen Endokrinologie", S. 131. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956.

A. Reuss: "Physiologie und Pathologie des Neugeborenen". Handbuch Seitz-Amreich, Band X, S. 428. München und Berlin: Urban u. Schwarzenberg 1955.

P. Rosa: "Endocrinologie sexuelle du foetus féminin". Verl. Masson et Cie., Paris, 1955.

R. B. Wilson, A. Albert and L. M. Randall: "Quantitative studies on the production and elimination of chorionic gonadotropin in normal pregnancy". Americ. J. Obstetr. 58, 960 (1949).

J. Zander: "Das Verhalten des Schwangerschaftshormons Progesteron in der Placenta". Aus "Probleme der fetalen Endokrinologie", S. 170. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1956.

J. Zander und A.-M. von Münstermann: "Weitere Untersuchungen über Progesteron in menschlichem Blut und Geweben". Klin. Wschr. 32, 894, (1954).

J. Zander: "Die Schwangerschaft". Aus "Klinik der inneren Sekretion", A. Labhart, S. 591. Springer-Verlag, Berlin-Göttingen-Heidelberg, 1957.

J. Zander und A.-M. von Münstermann: "Progesteron in menschlichem Blut und Geweben. III. Mitteilung: Progesteron in der Placenta, in der Uterusschleimhaut und im Fruchtwasser". Klin. Wschr. 944, (1956).

J. Zander und H. Simmer: "Die chemische Bestimmung von Progesteron in organischen Substraten". Marburger Symposion 25. Juni 1954 und Klin. Wschr. 529, (1954).

J. Zander, T. R. Forbes, R. Neher und P. Desaulles: "Über biologisch aktive Progesteronmetaboliten im menschlichen Organismus". Klin. Wschr. 143, (1957).

B. Zondek: "Hormone des Ovariums". S. 358. J. Springer, Wien 1935.

LEBENSLAUF

Am 7.3.1935 wurde ich, Irmgard Sigrid Heller, geb. Fölsch, als drittes Kind des Arztes Dr. med. Wilfried Fölsch und seiner Ehefrau Irmgard, geb. Roth, in Königsberg/Pr. geboren. Dort wurde ich Ostern 1941 eingeschult und besuchte weiterhin die Volksschulen in Berlin, Glogau/Schlesien und Lübeck.

Ostern 1946 trat ich in die Ernestinenschule, Gymnasium für Mädchen, zu Lübeck ein, an der ich im Februar 1955 mein Abitur ablegte.

Anschliessend begann ich die Ausbildung zur med.-techn. Assistentin am Lette-Haus in Berlin, nahm jedoch im Frühjahr 1956 das Medizinstudium an der Universität Hamburg auf.

Nach zwei Semestern wechselte ich an die Universität Freiburg über; dort bestand ich im Sommer 1958 mein Physikum.

Das klinische Studium begann ich im Herbst 1958 an der Universität München und schloss es im Winter 1961/62 mit dem Staatsexamen ab.

Vom 1.6.62 bis 15.8.62 war ich als Medizinalassistentin bei der LVA-Hessen in Bad Schwalbach und vom 15.8.62 bis 30.11.62 an der Kurklinik der LVA-Oldenburg-Bremen, ebenfalls in Bad Schwalbach, beschäftigt.